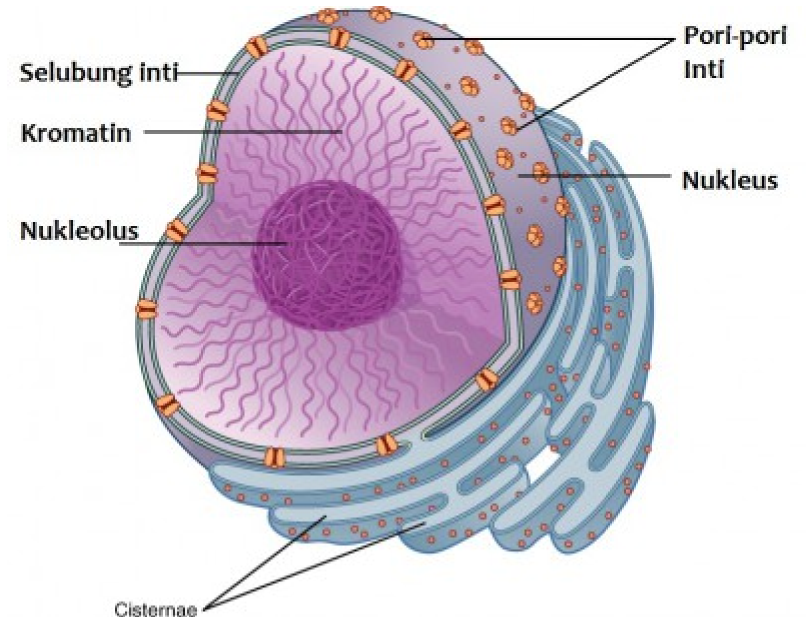
Doç.Dr.Pınar AKSOY SAĞIRLI

Nukleus ve Nukleolus (Çekirdek ve Çekirdekçik)

Nukleus

- Tüm ökaryotik hücrelerde bulunur
- Nukleusu olmayan hücreler
  Eritrosit
  Trombosit
  Mercek Lifleri



Nukleosun özellikleri

- Ökaryot ile prokaryotları ayıran temel özelliktir.
- Hem genetik bilginin deposu hem kontrol merkezidir.
- DNA replikasyonu ve transkripsiyonu nukleus içinde gerçekleşir.

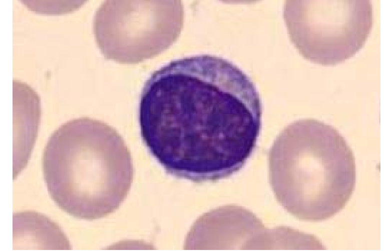
Büyüklük

Hücre büyüklüğü ile orantılıdır (5-10μM)

Kural dışı hücrelerde vardır

Küçük hücre, büyük nukleus içeren lenfositler gibi

Oositler ise büyük hücrelerdir ancak küçük nukleus içerirler (30-40μM)



Yerleşimi

1. Genellikle hücre merkezinde (sentral nükleus)

2. Bazen hücre bazalinde (bazal nükleus)
   Örn: Prizmatik epitel hücreleri

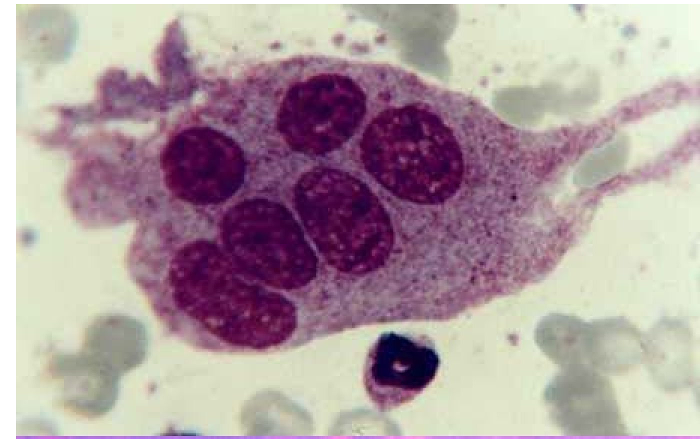
3. Hücrenin bir tarafına çekilmiş (eksantrik nükleus)
   Örn: Plazma hücresi

Sayı

- Çoğu hücre tek nükleuslu
- Binuklear (iki nükleuslu) hücreler
  - Karaciğerde hepatositlerin 1/3'ü
  - Leydig hücreleri (testis)
  - HCl salgılayan hücreler (mide)



- Polinüklear hücreler (çok nükleuslu)
  - Osteoklast (5-10 nükleus)
  - Desidual hücre (plasenta)



Hücre genomunun nükleus membranı ile sarılarak sitoplazmadan ayrılması gen anlatımının ökaryotlara özgü mekanizmalarla düzenlenmesini sağlar. Ökaryotlarda;

Nükleus

- DNA replikasyonu
- Transkripsiyon
- RNA işlenmesi

Sitoplazma

Translasyon

Prokaryot hücrelerde ise bütün işlemler sitoplazmada gerçekleşir

Ökaryotik Hücrelerde Nukleus varlığının bir sonucu olarak;

1. Gen ekspresyonu,
   Transkripsiyon sonrası mekanizmalarla ve
   Transkripsiyon sırasında proteinlerin (Transkripsiyon faktörlerinin) nukleusa taşınması ile düzenlenir.

2. DNA nukleus içine kapatılarak sitoiskelet sistemi tarafından etkilerden korunuz

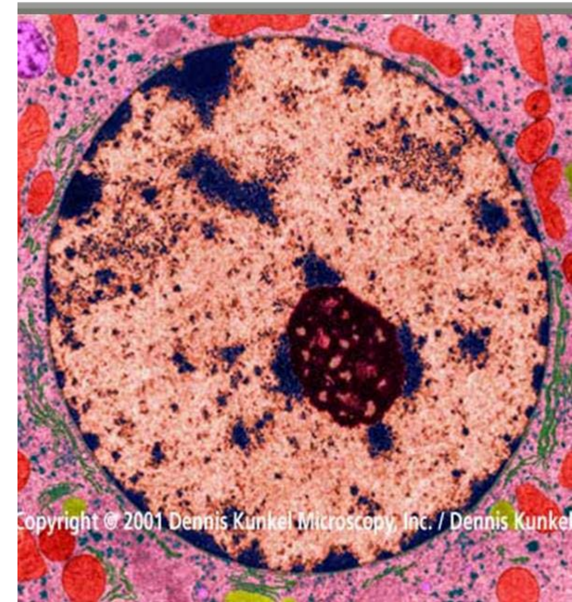
Nukleus

1. **Nükleus zarfı** (Karyolemma)
   - İç membran
   - Perinuklear aralık
   - Dış membran

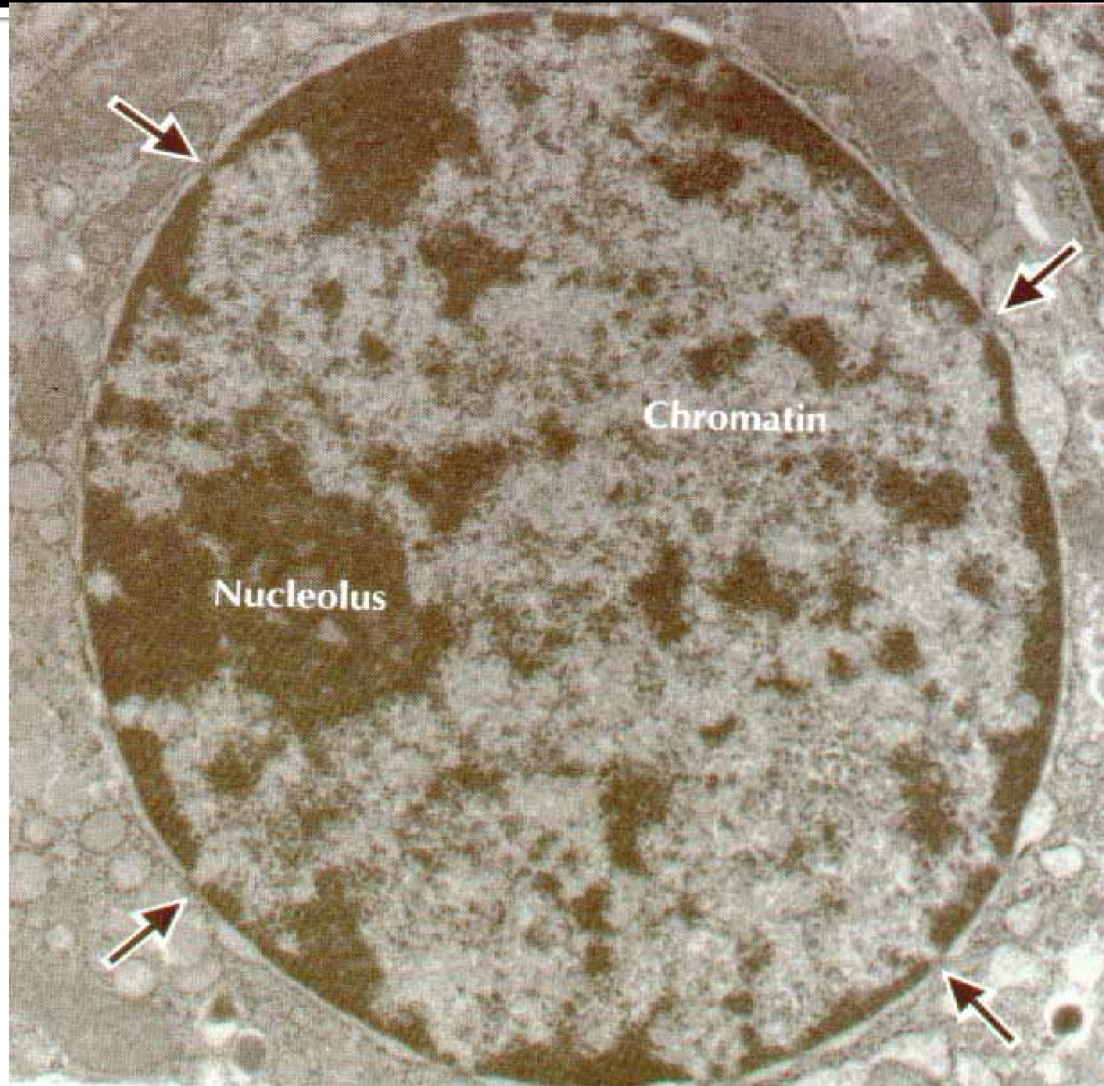
2. **Kromatin**
   - DNA + Protein (Histon ve Histon olmayan Proteinler)

3. **Nükleolus**

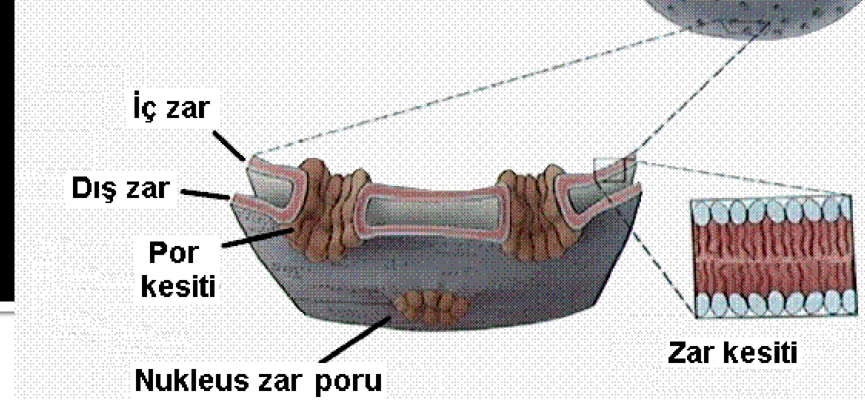
4. **Nükleoplazma** (Nukleus matriksi)



Nukleosun elektron mikroskobu altında incelenmesi



Nukleus zarfının ozellikleri

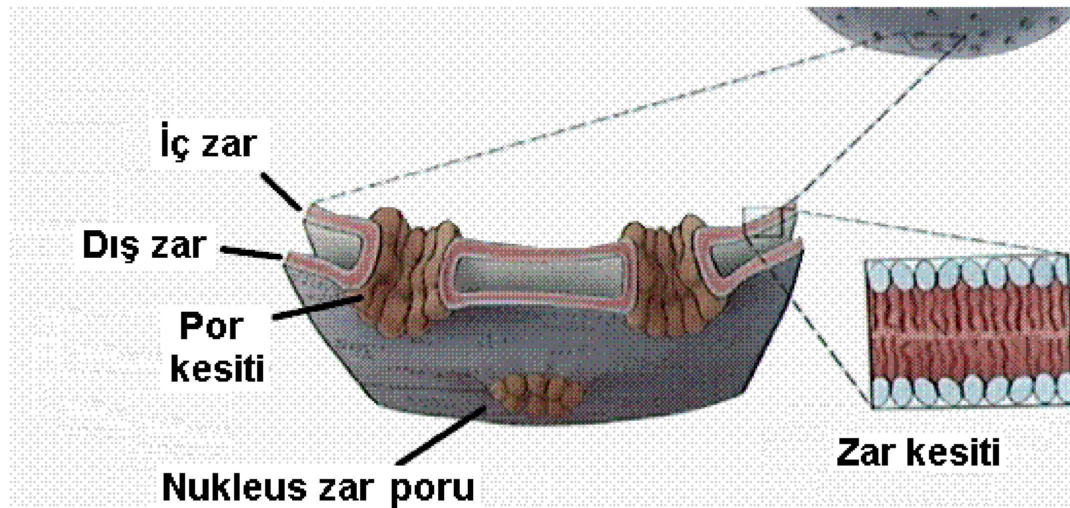


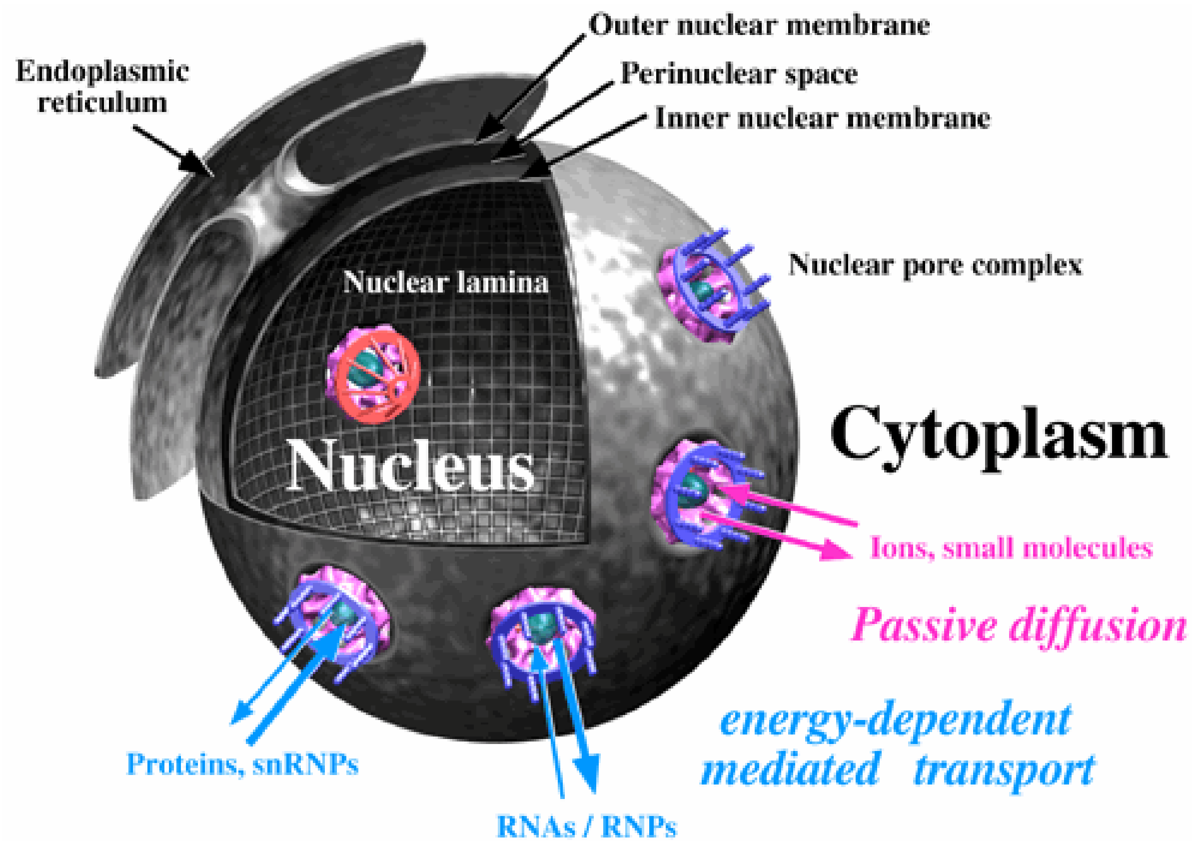
- Nükleus ve sitoplazma arasında bariyer oluşturur.

- Nükleus membranları da diğer membranlar gibi çift katlı fosfolipidlerden oluşur ve sadece küçük hidrofobik moleküllere karşı geçirgendir.

- Her bir zarın kalınlığı 7-10 nm kadar olup iki zar arasında perinükleer aralık adı verilen 20-40 nm genişliğinde bir açıklık vardır.

- Dış ve iç zar devamlı bir yapıda değildir; Bazı bölgelerde kaynaşarak nükleoplazma ile sitoplazma arasında iletişim sağlayan **Nükleer porları** oluştururlar.
- Dış zar GER ile devam eder.





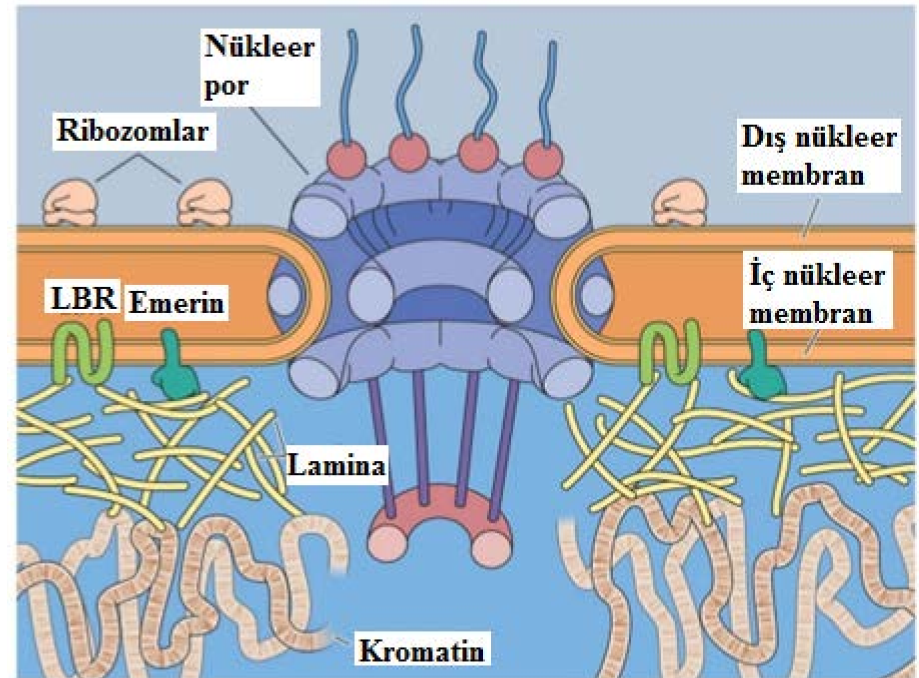
Outer nuclear membrane
Endoplasmic reticulum
Perinuclear space
Inner nuclear membrane
Nuclear pore complex
Nuclear lamina
Cytoplasm
Nucleus
Ions, small molecules
Passive diffusion
energy-dependent mediated transport
Proteins, snRNPs
RNAs / RNPs

Nükleer Lamina

- Nükleer zarf her iki taraftan da filamentlerle kuşatılmıştır.
- Dış zarı kuşatan filamentler az organize olmuş iken

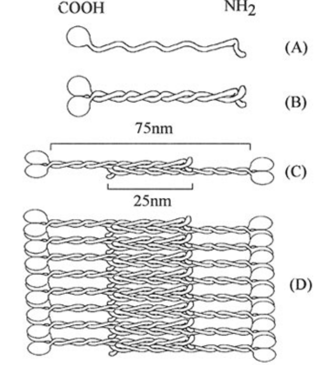
İç zarın içini fibröz bir ağ şeklinde kuşatan filamentler oldukça düzgün sıralanmıştır.

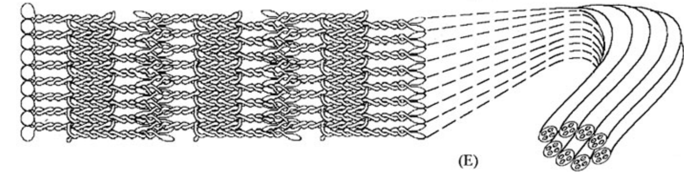
Bu yapıya "Nükleer lamina" denir.



THE CELL, Third Edition, Molecular Medicine 8.1

Nükleer Lamina





Yapısı

Lamina, Lamin proteinlerinden oluşur (Lamin A, Lamin B$_{(1-2)}$, Lamin C)

Laminler araçapta filament ailesi üyesidir

(60-80 kDa)

Laminler birbiriyle bağlanarak önce ikili moleküller oluşturur daha sonra bunların da bir araya gelmesiyle ipliksi yapılar oluşur.

İpliksi proteinlerin yan yana düzenlenmesiyle nükleer laminanın kafesi andıran yapısı oluşur.

Nükleer Lamina

İşlevi

- Kromatin için tutunma bölgeleri oluşturur
- Nükleus membranına destek sağlar

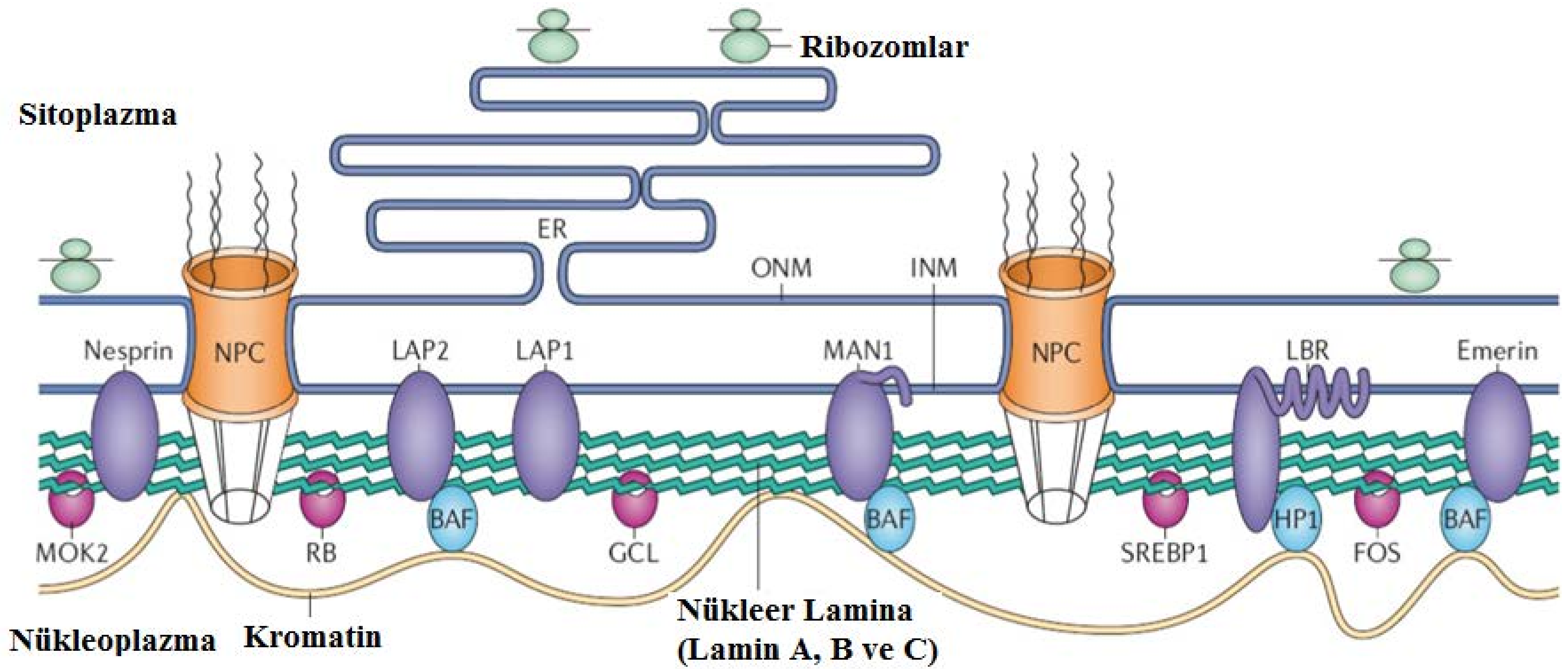
Lamin mutasyonları

Nükleus zarfı bozulur

Musküler distrofi nedeni (Lamin A mutasyonu)

Miyopatiler vb.

Progeria (Hızlı Yaşlanma)

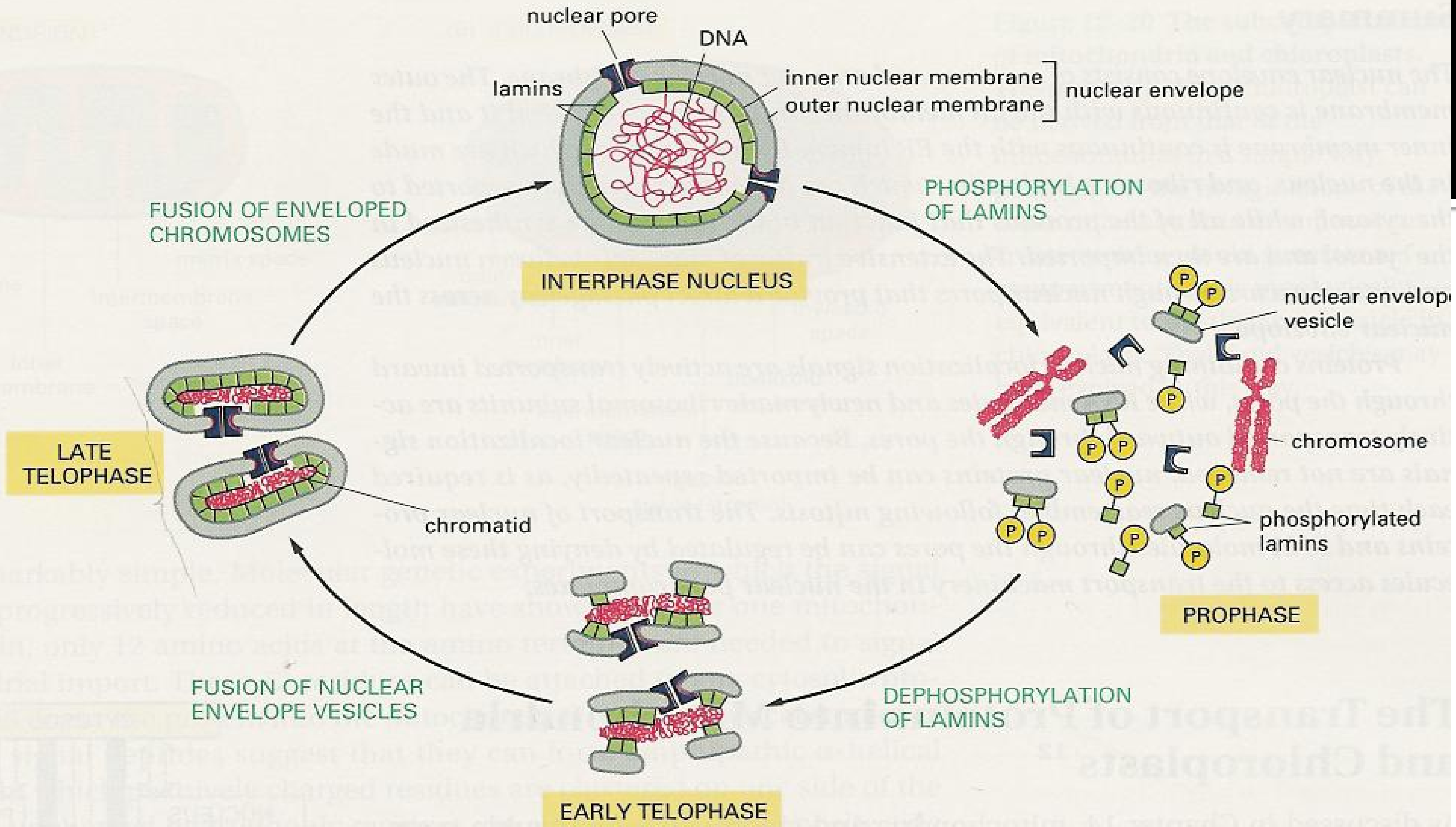


Ribozomlar
Sitoplazma
ER
ONM
INM
Nesprin
NPC
LAP2
LAP1
MAN1
NPC
LBR
Emerin
BAF
BAF
HP1
BAF
MOK2
RB
GCL
SREBP1
FOS
Nükleoplazma
Kromatin
Nükleer Lamina
(Lamin A, B ve C)

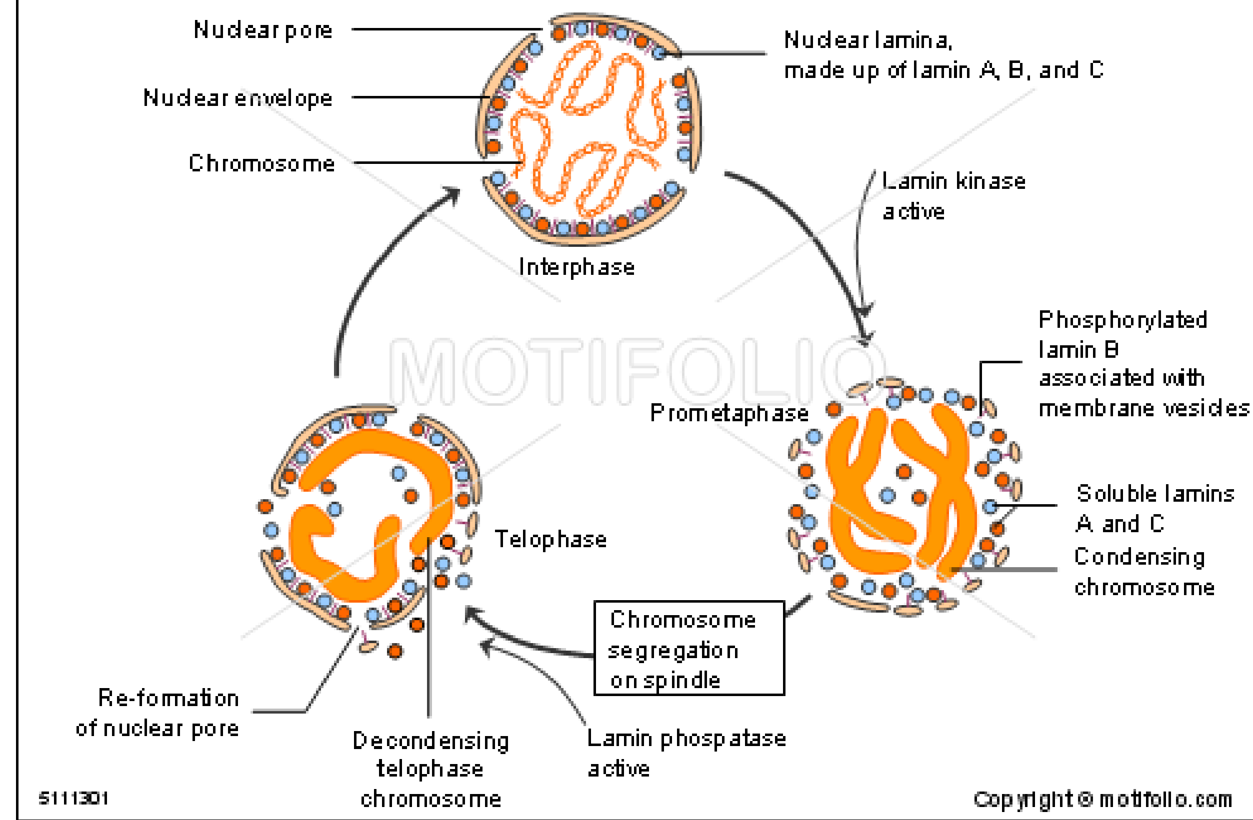
Nükleer lamina

Mitoz ve laminlerin etkisi

- Mitoz sırasında nükleus zarfı dağılır.
- Lamin B küçük membran veziküllerine bağlı durumda kalır.
- Lamin A ve C ise sitoplazmada çözünmüş durumdadır



- Laminler fosforile oldugu zaman, ayrisirlar. Nukleer kılıf vezikullerine ayrılır.
- Defosforilasyon ise bu durumu tersine çevirir ve çekirdeğin tekrar düzenlenmesi sağlanır.

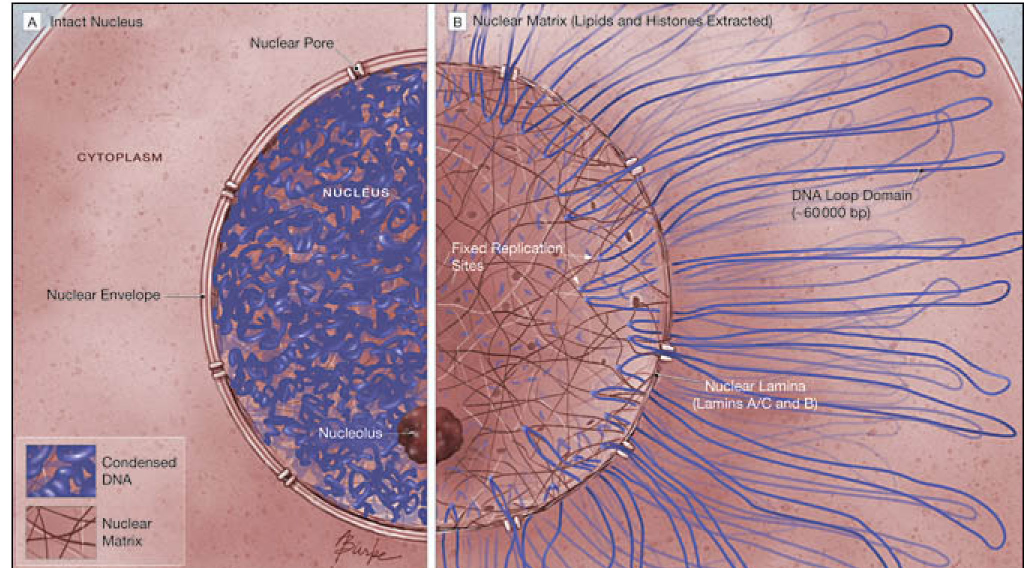

Correlation of lamin protein phosphorylation and nuclear envelope structure during mitosis
Nuclear pore
Nuclear envelope
Chromosome
Nuclear lamina,
made up of lamin A, B, and C
Interphase
Lamin kinase
active
Phosphorylated
lamin B
associated with
membrane vesicles
Prometaphase
Soluble lamins
A and C
Condensing
chromosome
Telophase
Chromosome
segregation
on spindle
Re-formation
of nuclear pore
Decondensing
telophase
chromosome
Lamin phospatase
active
5111301
Copyright © motifolio.com

Nukleus Matriksi

- Nükleus izole edilip protein, lipid, RNA ve DNA içeriği özel yöntemlerle ortadan kaldırılırsa, nükleusta fibröz bir protein ağı bozulmadan geriye kalır.

- Bu yapıya ***nükleus matriksi (Nükleoplazma)*** denir.

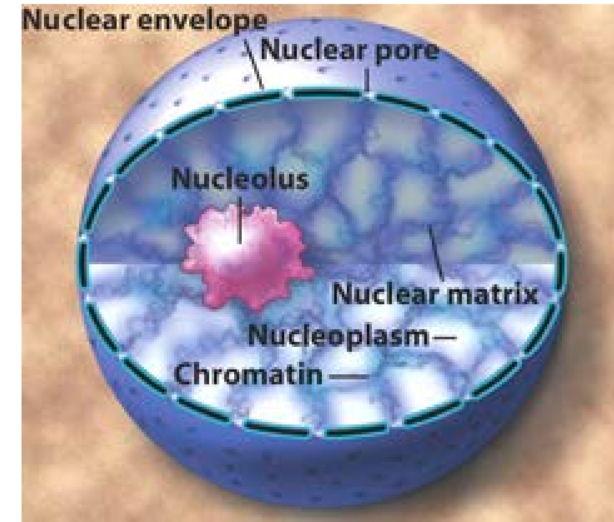
- Böyle işlemlerden geçirilen nükleuslar elektron mikroskobu ile incelendiğinde nükleus matriksinin esas olarak **fibrilsi** elemanlardan oluştuğu görülür.



Nukleus matriksinin görevleri

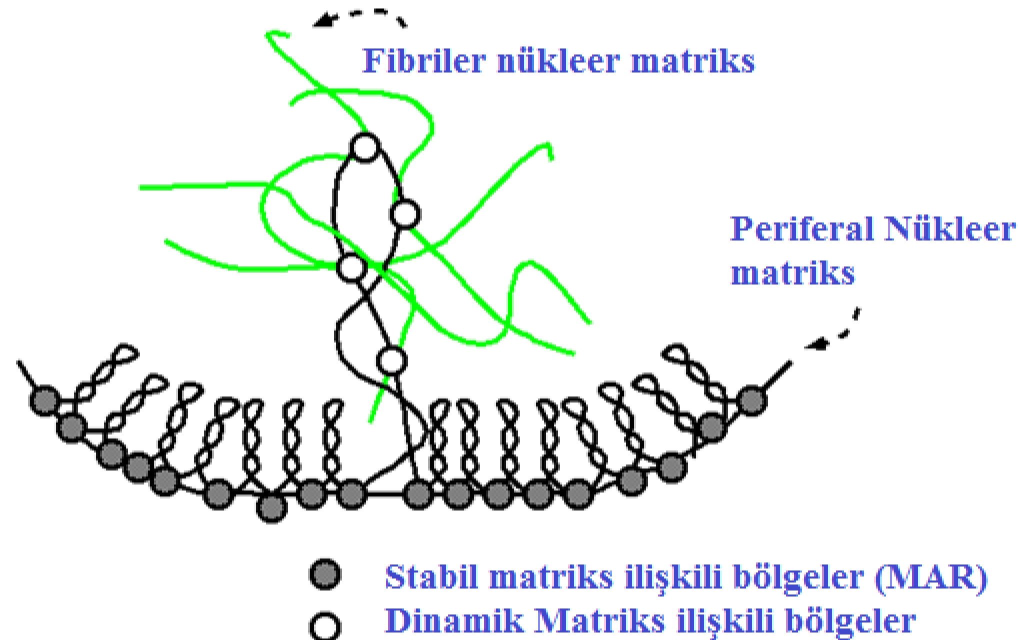
Görevi

- Yapısal bir kafes oluşturur.
- Kromozomların nükleus içerisindeki düzenini sağlar.
- DNA transkripsiyonu ve DNA replikasyonunun düzenlenmesini sağlar (matriks proteinleri ilgili enzimleri içerir).

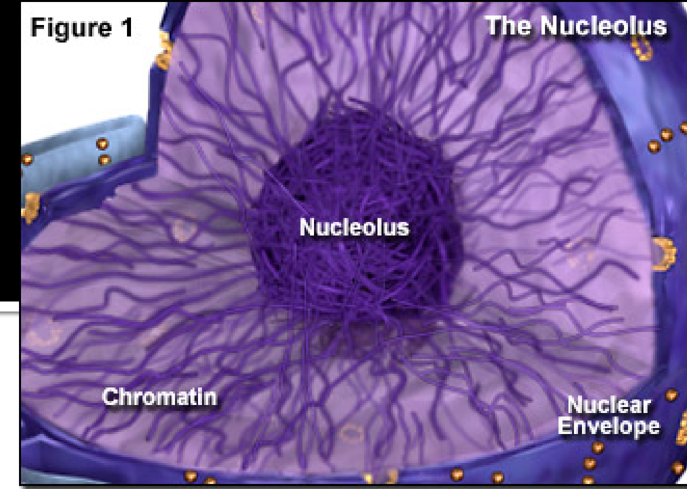


Nukleus matriksinin görevleri

- DNA'daki özel diziler, matriksi oluşturan proteinlere bağlanır.
- Bu dizilere matriks ile ilişkili bölgeler (MAR) adı verilir.
- Böylece kromozomların genlerin nukleus içinde düzenlenmesine ve gen anlatımı ve DNA replikasyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur



NUKLEOLUS



- Nükleos içerisinde yer alan, bir zarla çevrilmemiş, nükleusa oranla daha homojen bir yapıdır.
- Yuvarlak veya oval biçimli ve oldukça koyu renklidir
- Çapı 0.5 ile 5.0µM'dir
- Histolojik kesitlerde bazik boyalarla koyu olarak boyanır.

NUKLEOLUS

- Çoğu memeli nukleusu, 1-5 nukleolusa sahiptir
- Nükleolus içinde ribozom biyojenezinin çeşitli aşamaları gerçekleşir.
- Herbir hücre döngüsünde yaklaşık 5 milyon ribozom sentezlenmesi

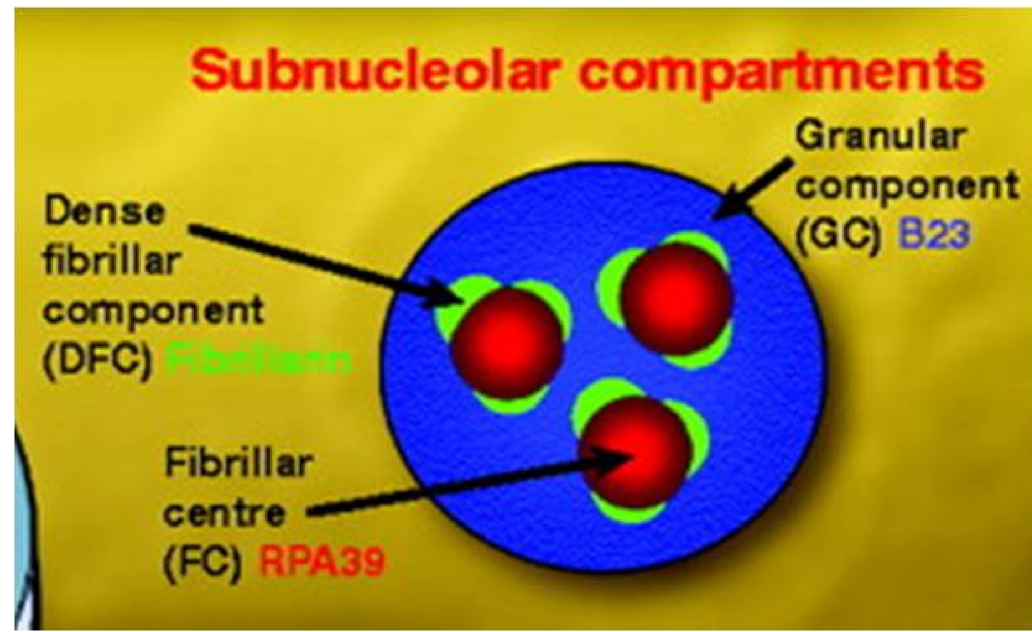
NUKLEOLUS

- rRNA genleri
- rRNA transkripsiyonu
- Öncül RNA'lar
- rRNA işlenmesi
- Olgun rRNA'lar
- Sno RNP'ler (rRNA işlenmesi)
- Ribozomal alt üniteler

NUKLEOLUS

- Nukleolus içinde Üç temel alan vardır

1. Fibriler merkez (FC)
2. Yoğun fibriler komponent (DFC)
3. Granüler komponent (GC)



NUKLEOLUS

- Fibriler merkez
  -sirküler yapıdadır ve Nucleer Orginizer Region, NOR'u temsil eder rRNA gen tekrarlarının olduğu kromatin
  -Aktif olarak büyüyen hücrelerde, NOR'ların rRNA gen dizileri çözülmüş olup, birkaç FC halindedir
  - Aktif olarak transkribe edilen genler, FC ile DFC sınırında bulunur

NUKLEOLUS

- **Yoğun fibriler komponent**
  -Yeni rRNA'ların oluştuğu ve bazıların işlenmeye başladığı alan
  -Nükleolar DFC, genellikle FC'nin etrafında bir kenar oluşturur, bazen yumru şeklindedir.
  -Yüksek konsantrasyonda RNP içerir ve bundan dolayı elektron yoğundur.

NUKLEOLUS

- Granüler komponent
  FC ve DFC, 3. nükleolar alanı temsil eden nükleolar GC olarak isimlendirilen paketlenmiş 15nm'lik granür yapısının içine yerleşmiştir.
  Ribozomal altünitelerin birleştiği alandır.

NUkleolus

- Nükleolar morfoloji, hücrenin genel metabolizmasını yansıtır
- Örneğin, insan periferal kan lenfositleri genellikle içinde sadece bir FC görülen tek ufak bir nükleolusa sahiptir
- Hücre aktif olduğu zaman nükleolus büyür,biçimi ve integral organizasyonu değişir.
- Fitohemoglotunin ile uyarılan lenfositlerde kültürün 24-48 saattinden sonra birkaç FC li bir veya birkaç nükleolus görülür.

Nükleolus

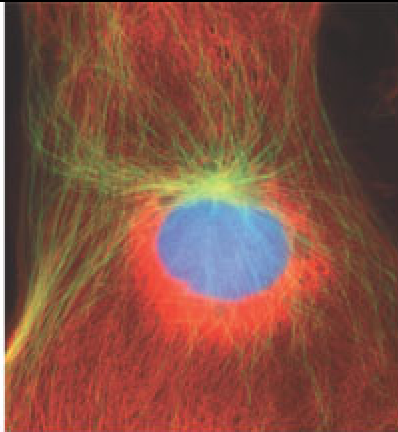
- Kanser hücreleri genellikle yüksek protein sentezi ve yüksek rRNA transkripsiyon düzeyi ile karakterize edilir
- Bu nedenlerden dolayı nukleolusun sayı, büyüklüğü ve morfolojisi, insan kanserlerinde teşhis belirteci olarak kullanılabilir.

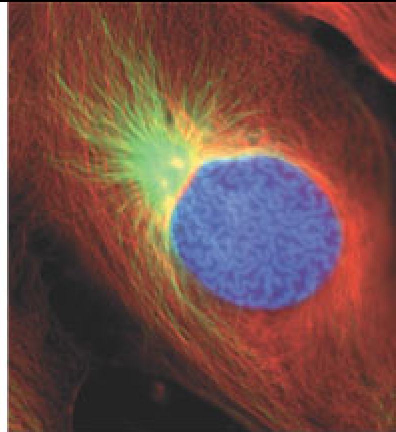
Nükleolus ve Mitoz

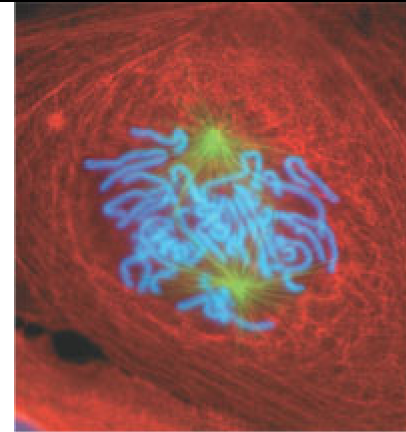
- Nükleolusun tekrar oluşma süreci telofazda başlar;

Daha önceki hücre siklüsünden NOR ile ilişkili kalan işlenmemiş pre-RNA ve işlemsel faktörler major rol oynar

- Nükleolar komponentlerin birçoğu, NOR ile ilişkili olan prenükleolar cisimler olarak adlandırılan partiküllerle birleşir







G_2 OF INTERPHASE

Centrosomes (with centriole pairs)
Chromatin (duplicated)
Nucleolus
Nuclear envelope
Plasma membrane

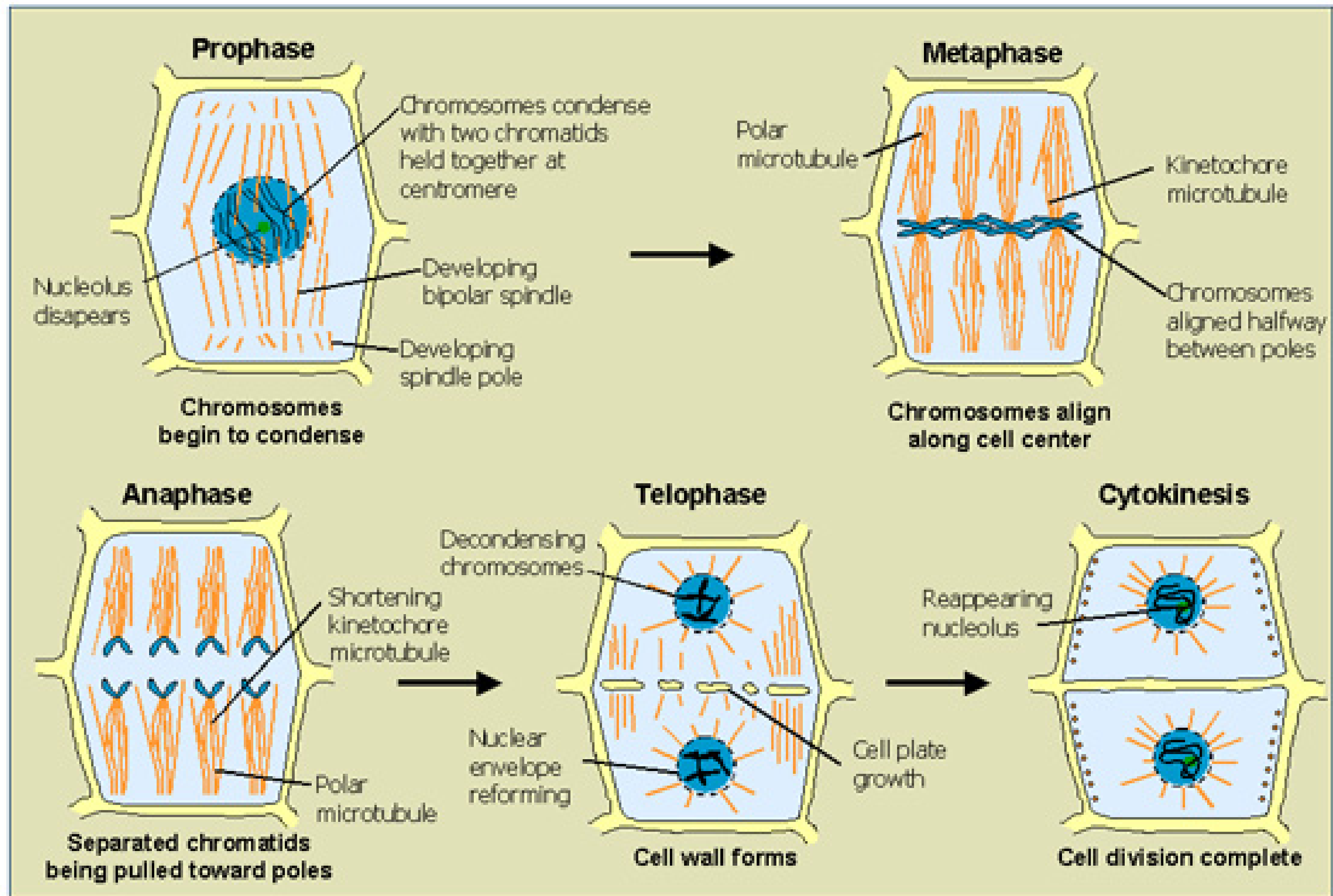
PROPHASE

Early mitotic spindle
Aster
Centromere
Chromosome, consisting of two sister chromatids

PROMETAPHASE

Fragments of nuclear envelope
Kinetochore
Nonkinetochore microtubules
Kinetochore microtubule

Mitosis



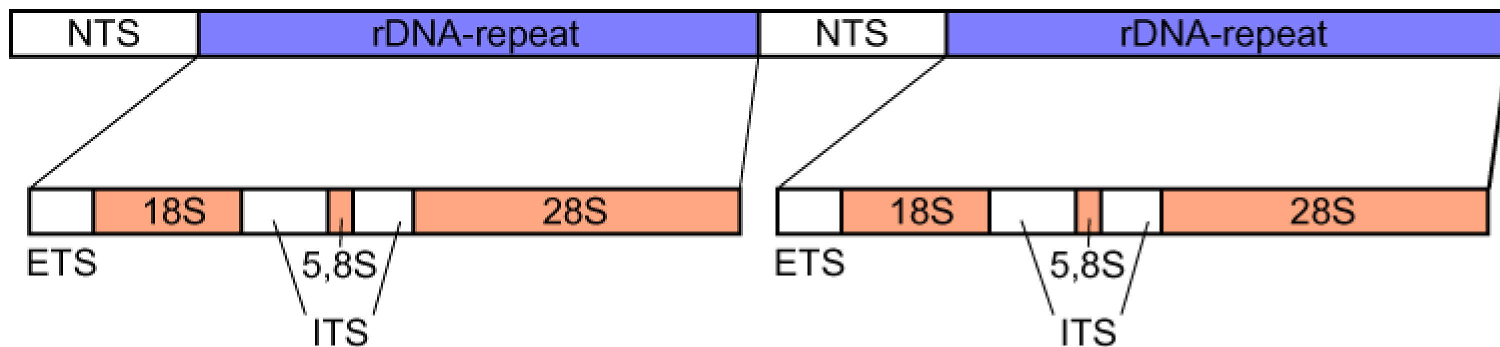
Prophase
Chromosomes condense with two chromatids held together at centromere
Nucleolus disapears
Developing bipolar spindle
Developing spindle pole
Chromosomes begin to condense
Metaphase
Polar microtubule
Kinetochore microtubule
Chromosomes aligned halfway between poles
Chromosomes align along cell center
Anaphase
Shortening kinetochore microtubule
Polar microtubule
Separated chromatids being pulled toward poles
Telophase
Decondensing chromosomes
Nuclear envelope reforming
Cell plate growth
Cell wall forms
Cytokinesis
Reappearing nucleolus
Cell division complete

Nukleolus ve Mitoz

- Nukleolus , her mitozun profaz aşamasında DFC ve GC’nin dağılmaya başlamasıyla dağılır
- Bu dağılma nükleolar proteinlerin fosforilasyonu ile idare edilir.
- En son FC, tek başına mitotik kromozomlarla ilişkili olarak kalır.

Nukleolus –rRNA genleri

- Yüksek ökaryotların somatik hücrelerinde onlarca/yüzlerce, bitki hücrelerinde binlerce ribozomal gen vardır
- Bu genler bir veya birkaç kromozomda ardı ardına (tandem) tekrarlar şeklinde dizilmiştir.



NTS, transkribe edilmeyen aralık; ETS, ekternal transkribe edilen aralık; ITS, internal trankribe edilen aralık

Nukleolus-rRNA genleri

- Ribozomal RNA lokusu, tanem gen tekrarları ve bunları ayıran ara bölge şeklinde organize olmuştur.
- Bu genlerin toplam uzunluğu 40.000 baz çiftidir

Nukleolus-rRNA genleri

- Nukleolus ile ilişkili bölgelere NOR, Nucleola Organizer Region denmektedir
- Her bir NOR, bir kromozomdaki tandem (ardı ardına) tekrarlayan rRNA gen kümesine denk gelir.
- Bu genlerin miktarı (trankripsiyonu ile birlikte) nükleolusun morfolojisini oluşturmaktadır.
- 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlardaki genlerin (NOR bölgelerinin) interfaz sırasında bir araya gelmesi nukleolusu oluşturur.

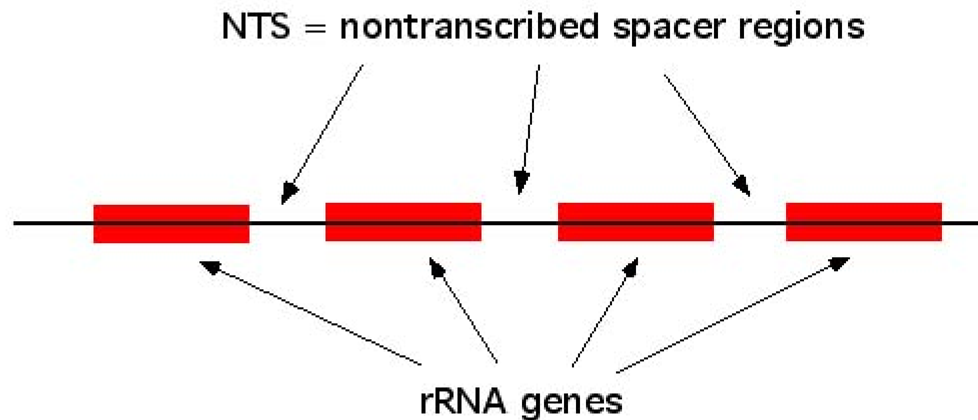
Nukleolus-rRNA genleri

- 45S (28S+5.8S+18S)rRNA geni
- Yaklaşık 300-400 kopyası vardır
- He birinde 50-70 kopyanın olduğu 5 farklı lokalizasyon; insanlarda 13, 14,15,21 ve 22. akrosentrik kromozomlarda lokalizedir.
- RNA pol 1 tarafından transkripsiyon

- 5S rRNA geni
- Yaklaşık 2000 kopyası vardır
- Kromozom 1'de loklizedir
- RNA pol III tarafından transkripsiyon

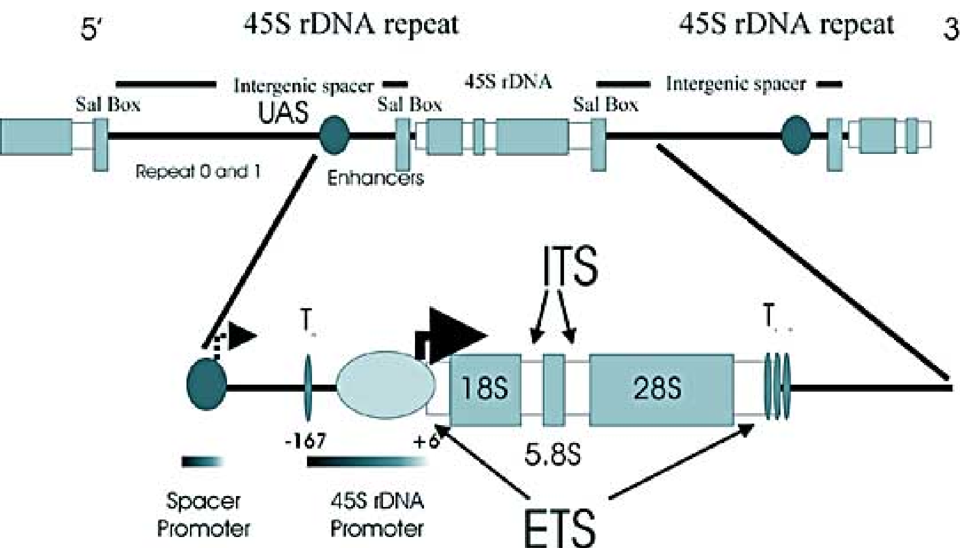
Nukleolus-rRNA genleri

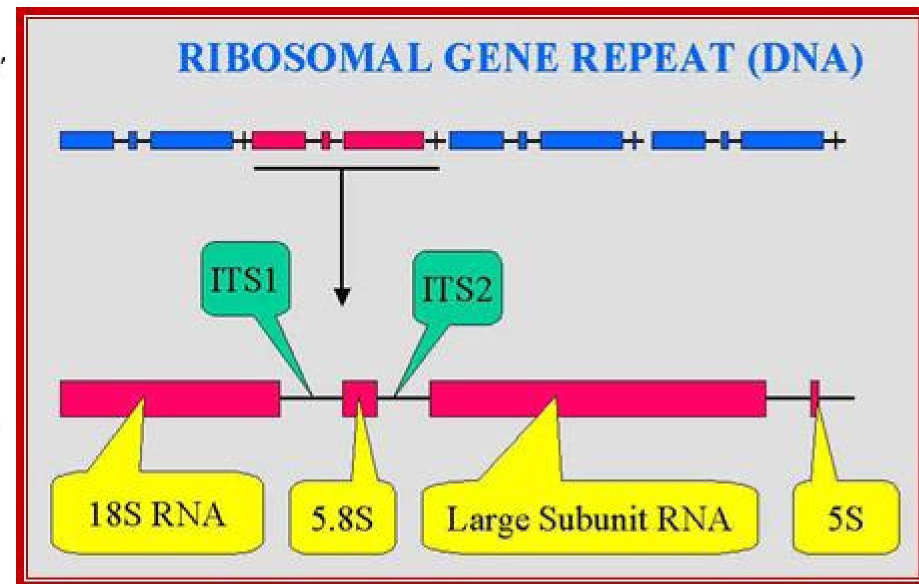
- Herbir ribozomal gen ünitesi genellikle bir transkribe edilen dizi ve eksternal transkribe edilmeyen aralık şeklinde organize olmuştur.



Nukleolus-rRNA genleri

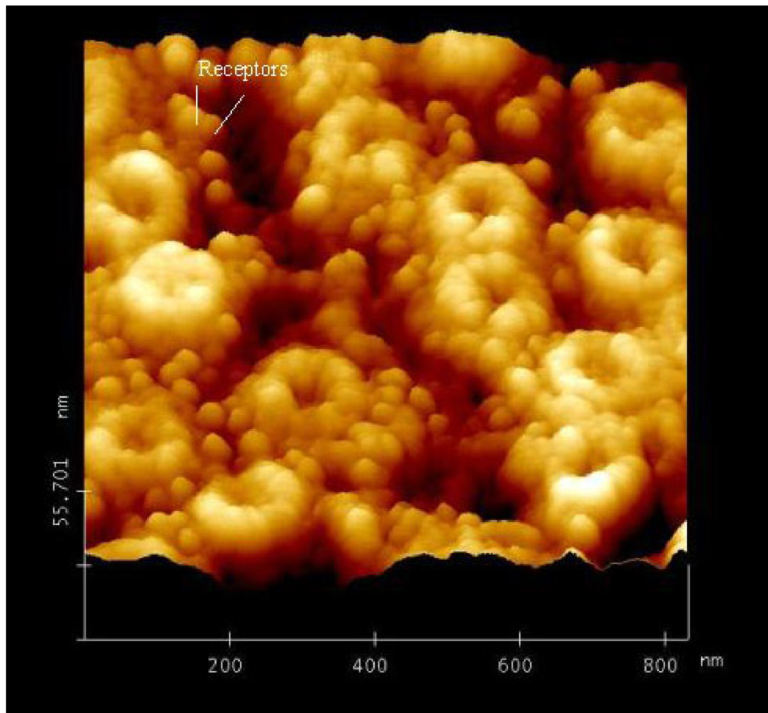
- İnsanlardaki rRNA genleri;
  13kb transkripsiyon ünitesi+30kb transkribe edilmeyen bölge şeklinde organize olmuştur.

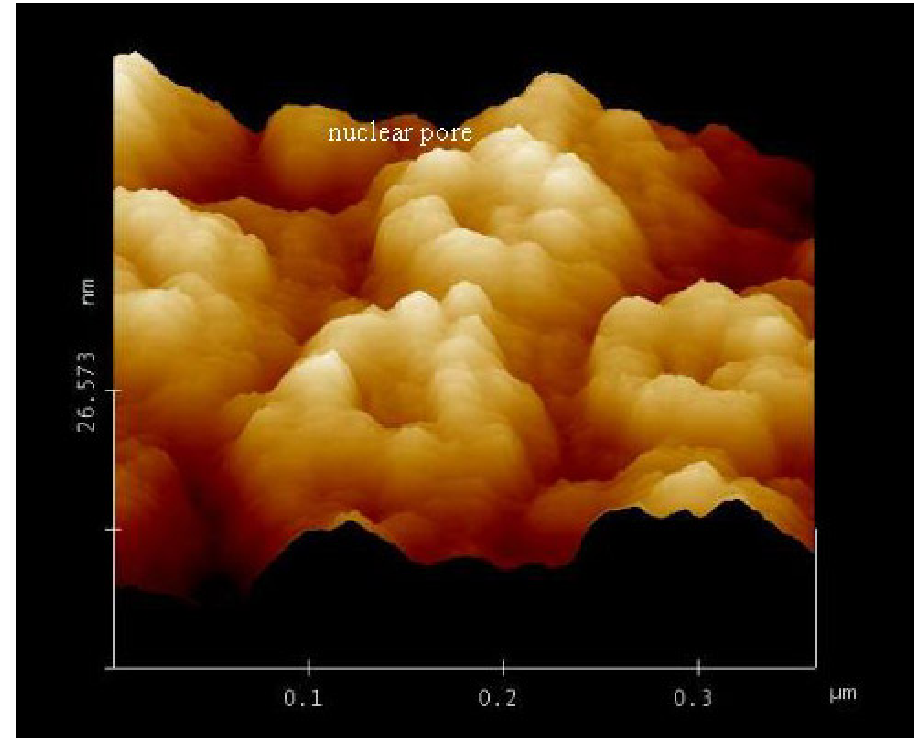




Nükleer por kompleksleri

- Nüklear por kompleksleri (NPK) küçük polar moleküllerin, iyonlarınve makromoleküllerin (Proteinler, RNA) geçişine izin veren yapılardır.





Nükleer por kompleksleri

- Nükleoporinler vertebralılarda 50-100 farklı proteinden oluşur.
- 125 milyon Dalton
- 120 nm çapında
- Bir hücre nükleusunda yaklaşık olarak 3000-5000 NPK vardır.

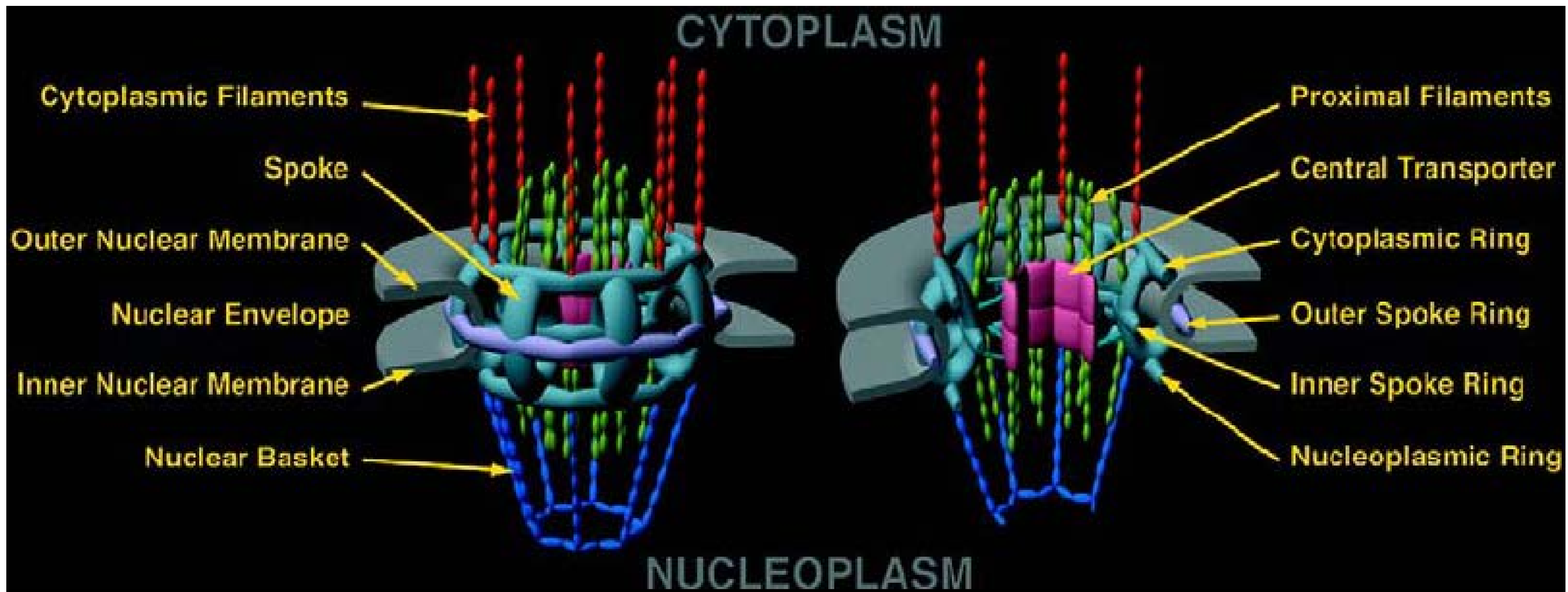
Nükleer por kompleksleri

- Ufak polar moleküllerin, iyonların ve makromoleküllerin (proteinler, RNA) geçişine izin veren yapılardır.
- 120nm çaında büyük yapılardır 125.000Kdalton (ribozomdan 30 kat daha büyüktür)
- Vertabralılarda nükleoporin adı verilen 30 farklı proteinin birçok kopyasından (50-100 protein) oluşur.
- Bir hücre nükleosunda yaklaşık 3000-5000 NPK vardır.

Nükleer por kompleksleri

- Merkezi bir kanal etrafında dizilmiş sekiz çubuk ve çubukların tutunduğu halkalardan oluşur.
- Bu yapı iç ve dış nükleer membranla birleşmiştir.
- Halkalardan sitoplazmik yüzde olan Sitoplazmik Halka denir,
- Nükleer yüzde olana ise Nükleer Halka denir.
- Nükleer Lamina ile etkileşir
- Sitoplazmik halkadan sitoplazmik filamanlar uzanır.
- Nüklear halkadan ise sepet filamanları uzanır.
- Terminal halka ile birleşerek "Nüklear sepeti" oluşturur

Nükleer por kompleksleri



Nuclear Pore

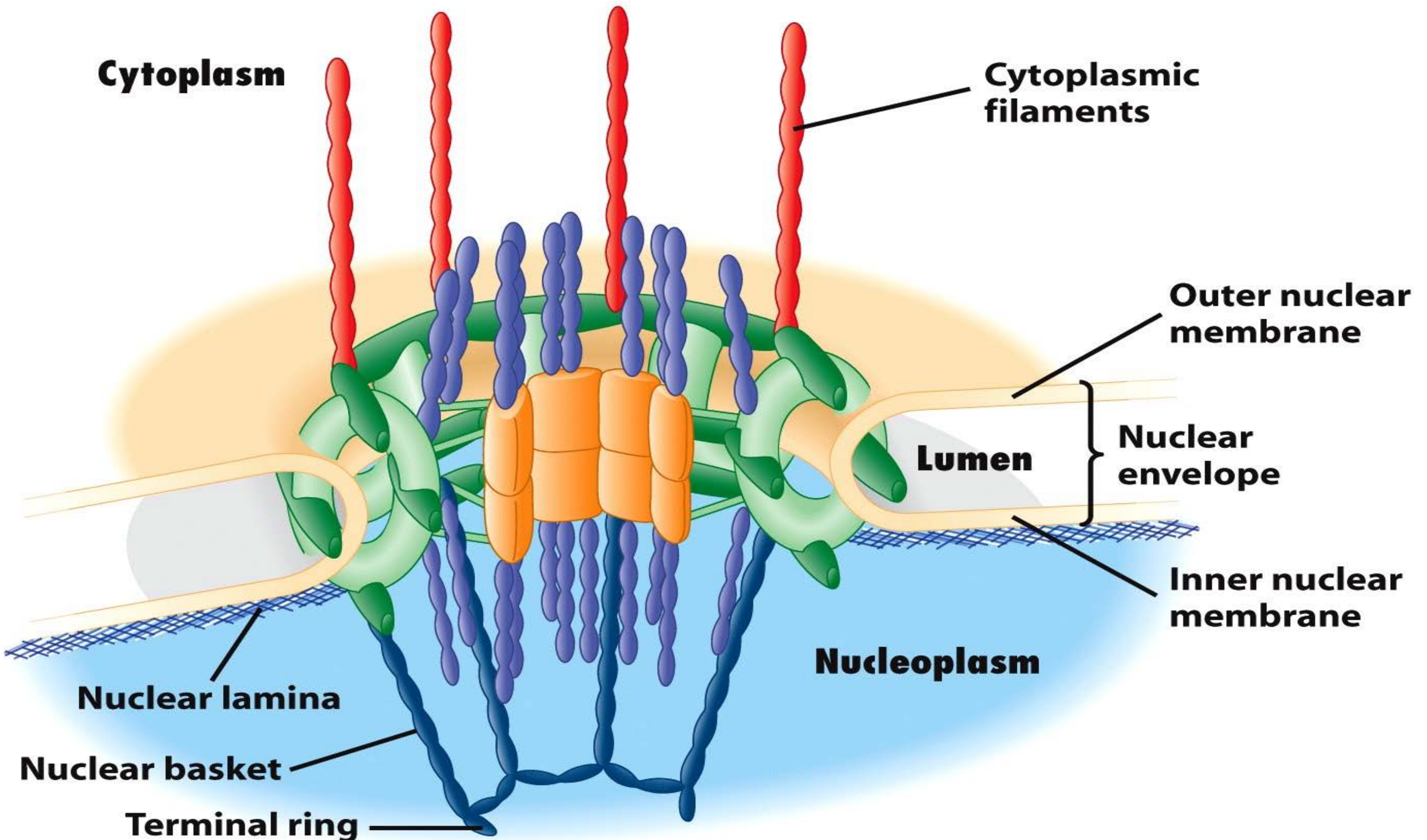
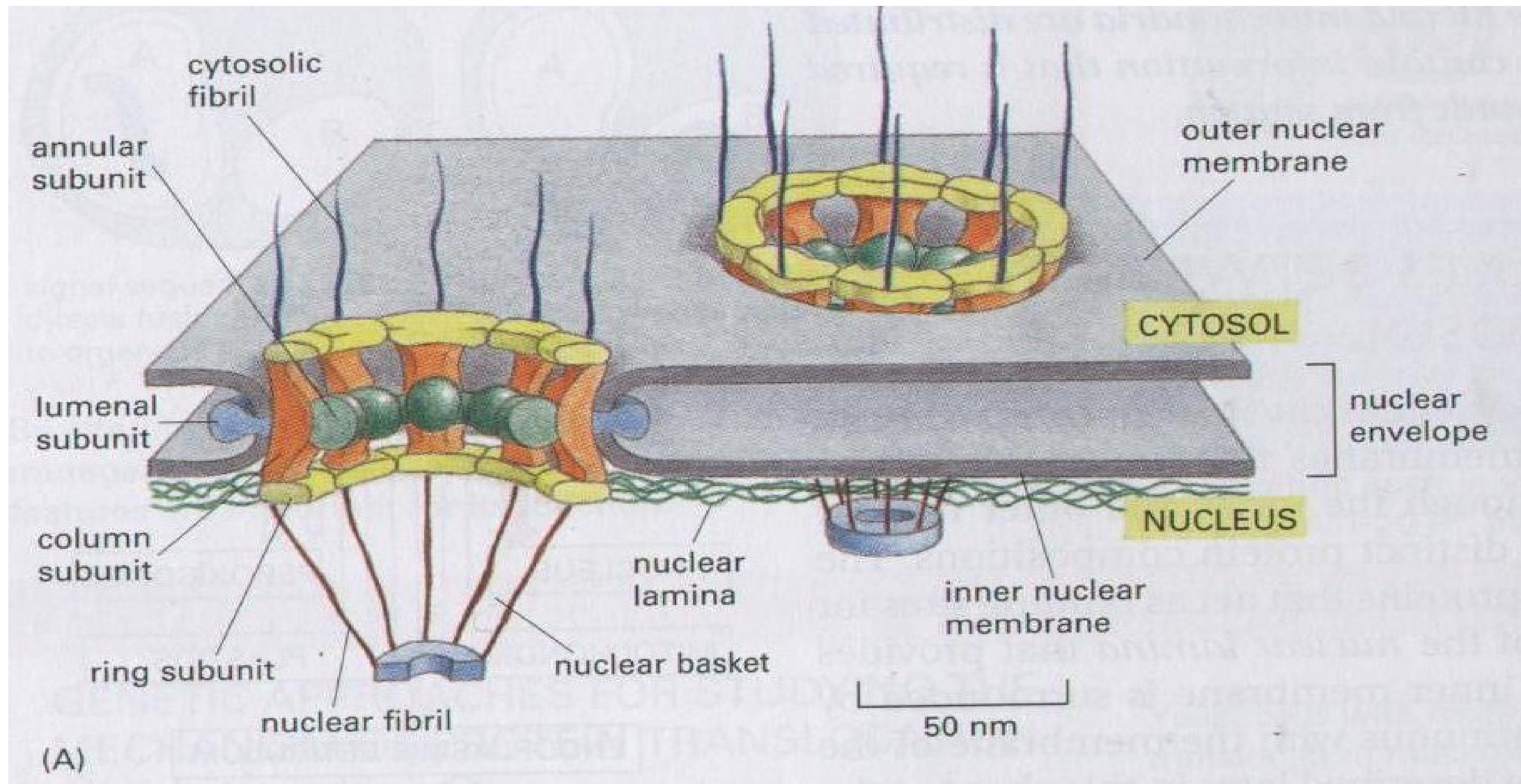


Figure 13-32b
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

Nükleer por kompleksleri



Nükleer por kompleksleri

- NPK'sini oluşturan nükleoporinler tekrar dizilerden oluşmaktadır.
- Üçte birindeki tekrar diziler FG (fenilalanin-glisin) tekrarları şeklindedir (XFXFG ve GLFG). Diğerlerinde farklı tekrar dizileri vardır.
- Tekrar diziler proteinlere esneklik sağlayarak diğer proteinlerle etkileşimini kolaylaştırır.
- FG nükleopoteinleri çoğunlukla simetrik olarak dağılmıştır.

Bununla beraber, NPK'sinin sitoplazmik ve nüklear yüzeylerinde primer olarak lokalize olmuşlardır.

Nükleer transport

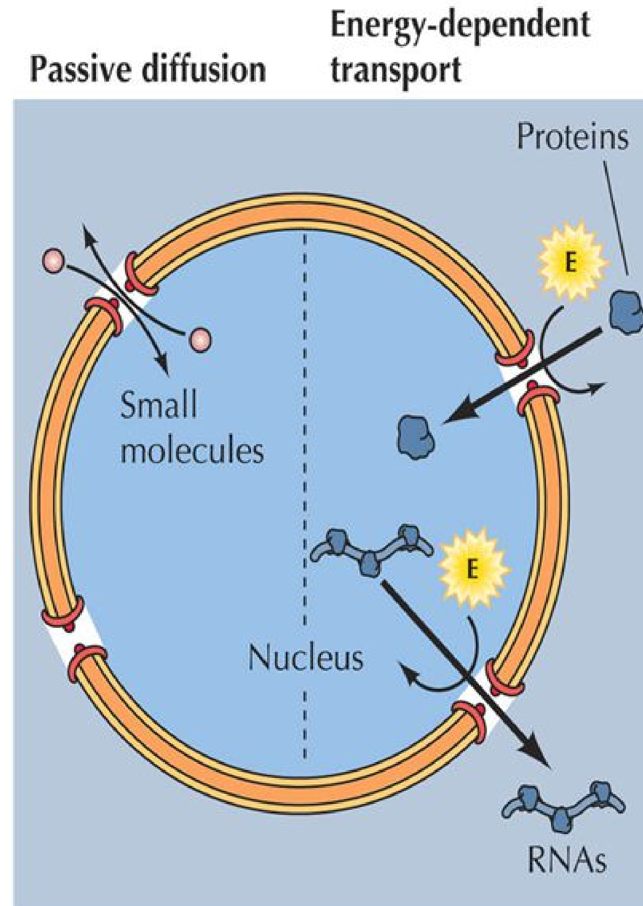
- Moleküller NPK'lerinden iki yolla geçerler;

  - Pasif Difüzyon
  - Aktif Transport,

NPK yoluyla saniyede 1000 molekül geçiş yapar.

Nukleer Por Kompleksinde molekül taşınımı

- Küçük Moleküller por kompleksinden pasif difüzyonla kolaylıkla geçerler.
- Makromoleküller özellikle proteinleri sitoplazmadan nukleusa ve RNA'ları nukleustan sitoplazmaya taşıyan enerji bağımlı seçici bir taşınım ile aktarılır.



Nükleer por kompleksleri

Pasif Difüzyon:

Ufak moleküller ve 20-60 kDa'dan daha küçük proteinler bu yolla geçer.

Bu mekanizmanın kullanıldığı NPK çapı 9 nm'dir.
Geçiş çift yönlüdür.

Nükleer por kompleksleri

Aktif Transport

Enerji harcanarak gerçekleşen seçici bir transporttur.

- Bu mekanizmanın kullanıldığı NPK çapı ortalama 25 nm'dir (9-40nm).
- Molekül geçişi uygun bir sinyale yanıt olarak tek yönlü olarak gerçekleşir.

Nükleer transport

- İki kompartman arasında makromoleküllerin taşınımı ile ilgili nükleer taşınım reseptörleri vardır bunlara **Karyoferinler** denir.
- karyoferin reseptörlerine importin-β aileside denir.
- En az 20 üyesi vardır
- Bu üyeleerden bazılarının görevi makromoleküllerin sitoplazmadan nükleusa taşınması (import-importinler) diğerlerinin görevi ise makromoleküllerin nükleustan sitoplazmaya taşınmasıdır (eksport-eksportin)

Moleküllerin Nükleus içine taşınması

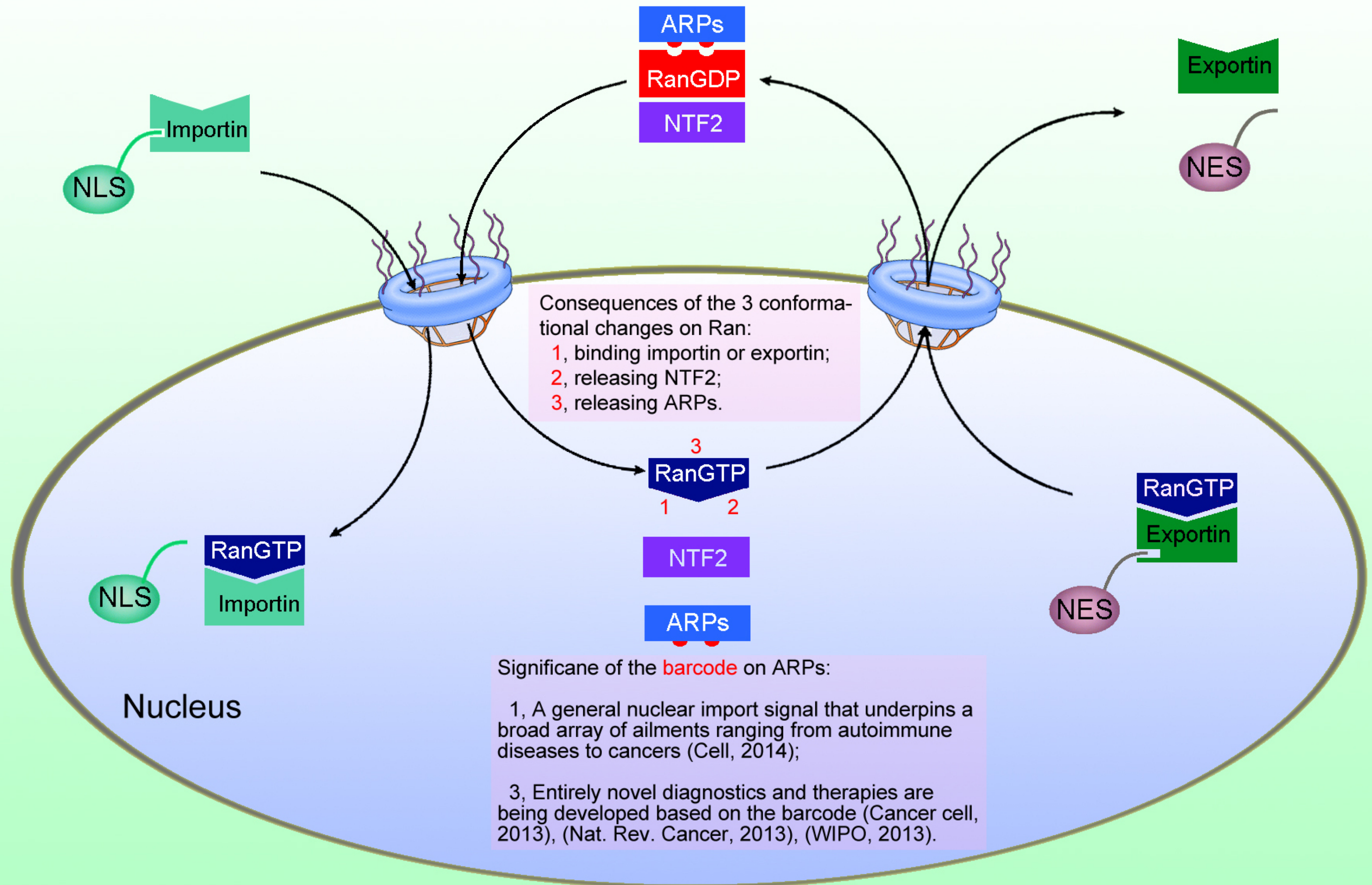
- Sitoplazmadan nükleusa geçecek olan moleküller Nükleer yerleşim Sinyali=NLS adı verilen spesifik aminoasid dizilerine sahip olmalıdır.
- Bu moleküller; histonlar, DNA polimeraz, RNA polimeraz, transkripsiyon faktörleri, laminler ve bazı hnRNP (kırpılma faktörleri)

Moleküllerin Nükleus içine taşınması

- NLS dizileri genellikle bazik aminoasidlerden (Lizin ve Arginin) zengin dizilerdir.
- Bazen bu diziler bölünmüş iki dizi şeklinde olabilir. Aradaki dizilerin fonksiyonu yoktur.
- Farklı dizileri tanıyan farklı reseptörler vardır
- Enerji gerektiren bir taşımadır.

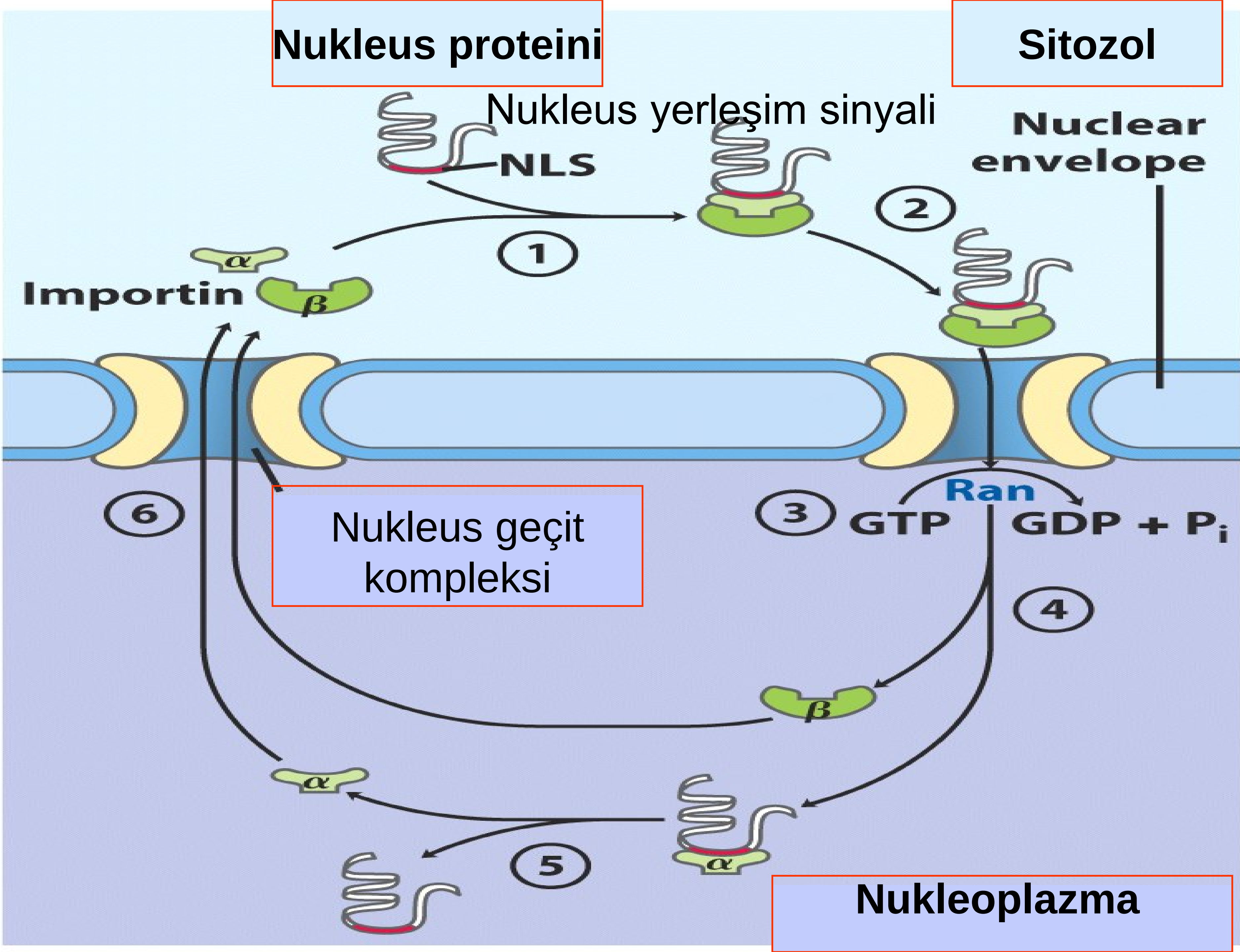
Moleküllerin Nükleus dışına taşınımı

- Bu moleküller Nükleer çıkış sinyali (NES) taşır.
- Bu diziler kısa (5-6 aa) lösince zengindirler
- Enerji gerektiren bir taşımadır.


NLS-nuclear import pathway
RaDAR-guided
nuclear import pathway
NES-nuclear export pathway
ARPs
RanGDP
NTF2
Exportin
Importin
NLS
NES
Consequences of the 3 conformational changes on Ran:
1, binding importin or exportin;
2, releasing NTF2;
3, releasing ARPs.
3
RanGTP
1
2
RanGTP
Exportin
NTF2
NLS
RanGTP
Importin
NES
ARPs
Significane of the barcode on ARPs:
1, A general nuclear import signal that underpins a broad array of ailments ranging from autoimmune diseases to cancers (Cell, 2014);
3, Entirely novel diagnostics and therapies are being developed based on the barcode (Cancer cell, 2013), (Nat. Rev. Cancer, 2013), (WIPO, 2013).
Nucleus

Nükleer transport

- Basit transportta,
- İmportin beta kargo molekülündeki NLS veya NES'lerine direkt olarak bağlanır ve transport gerçekleşir.
- Adaptör aracılı transportta
- Adaptör proteinler kargo molekülündeki NLS veya NES'lerine bağlandıktan sonra İmportin beta adaptör proteine bağlanır ve transport gerçekleşir.
- İmportin alfa en iyi bilinen adaptör proteindir.



Nukleus proteini
Sitozol
Nukleus yerleşim sinyali
NLS
Nuclear envelope
1
2
α
Importin
β
Ran
3
GTP
GDP + P_i
6
Nukleus geçit kompleksi
4
β
α
α
5
Nukleoplazma

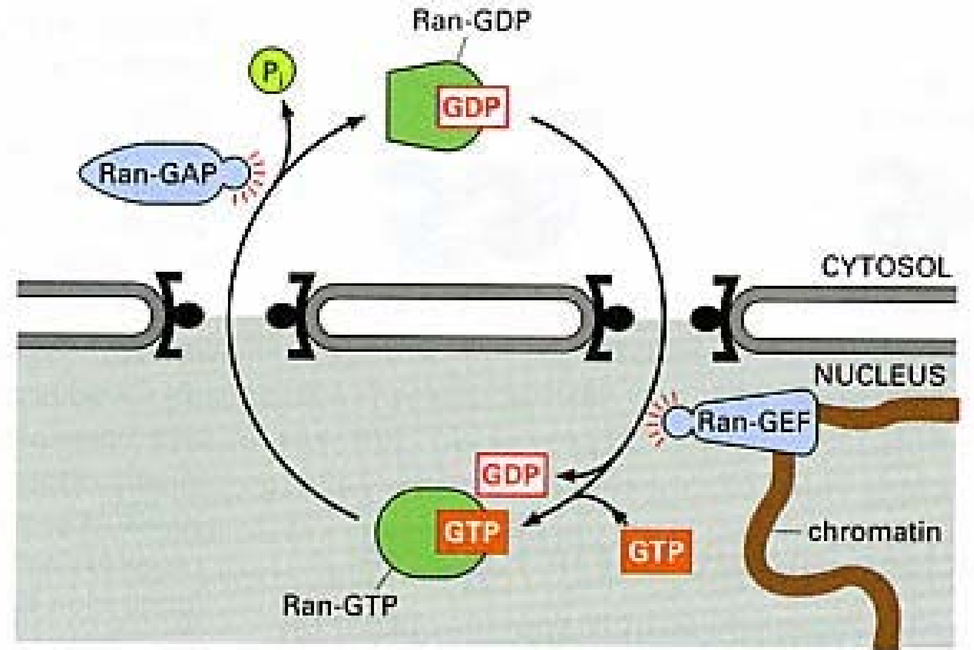
Nükleer İmport

- Kompleksteki importin NPK'deki sitoplazmik flamentlere bağlanır.
- Bu bağlanma sadece importin-kargo protein kompleksi oluştuğu zaman gerçekleşir
- İmportinler nükleoporinlerin FXFG tekrarlarına bağlanır.
- Ardından Ran/GTP'nin kArgo/İmportin kompleksine bağlanmasıyla kargo protein nükleusta serbest kalır.
- İmportin-Ran/GTP, nükleer por kompleksinden sitoplazmaya geri yollanır.

Ran GAP tarafından Ran/GTP’ nin GTPaz Aktivitesi aktive edilir ve Ran/GDP’ye dönüşür.Böylece İmportin ve Ran/GDP Ayrılır.

İmportin sitoplazmada yeni fonksiyon hazırdır.

Ran/GDP ise NTF2, nükleer trnsport factor 2’ye bağlanarak NPK’dan tekrar kullanılacağı nükleusa döner.



Nükleus içinde Ran-GEF (RCC1) tarafından Ran/GTP’ye (fonksiyonel form) dönüştürülür

- Ran-GAP (Ran-GTPaz aktive edici protein) ve Ran-GEF (Ran-Guanine nükleotid değişim faktörü) enzmilerinin asimetrik dağılımları Ran proteininin iki farklı formunun oluşumuna ve nükleer tranportun regülasyonuna olanak verir.
- Sonuç olarak sitosolde Ran-GDP dominant, nükleer kısımda ise Ran-GEF vardır ve Ran-GTP dominanttır.

Moleküllerin Nükleus dışına taşınması

- Eksportin-Ran/GTP komleksi sitopalzmaya taşınacak olan kargo proteine bağlanır ve NPK'den sitopalzmaya taşınır.
- Farklı NES dizilerine spesifik farklı eksportinler vardır; CAS, İmportin-alfa ve snurportin-1; CRM1, lösin-zengin NES, snRNA; Ekportin-t, tRNA; Eksportin 5, miRNA
- Sitosolde Ran/GTP'nin, Ran-GAP tarafından uyarılması ile kompleks (Eksportin/Kargo/Ran-GDP) dağılır.
- Eksportin ve Ran/GDP nükleer pordan nükleusa girer. Ran/GDP nükleusta Ran-GEF tarafndan Ran/GTP'ye dönüştürülür.

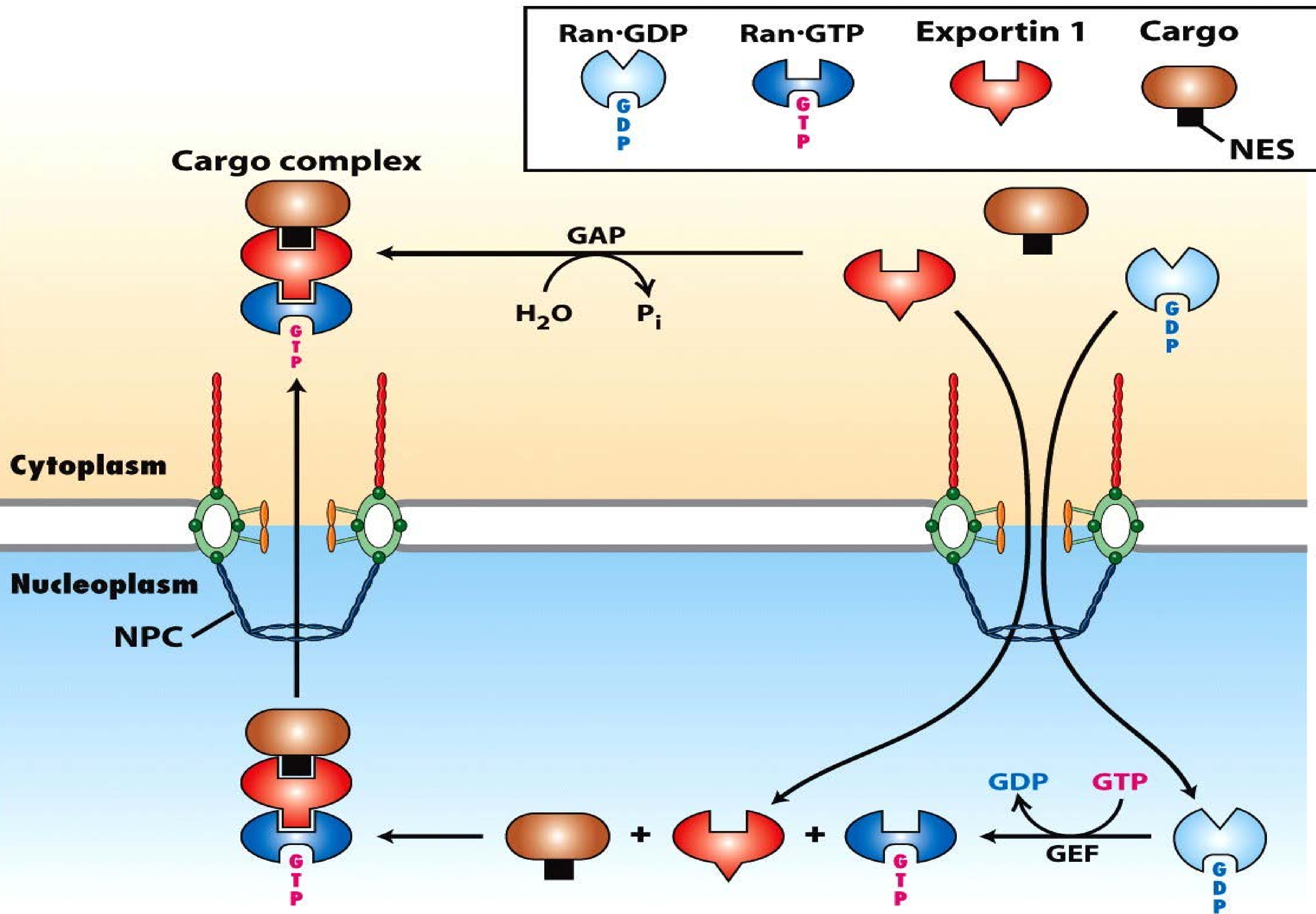


Figure 13-36a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

- Bir üçüncü sinyal tipi daha vardır; NRS (nuclear retention signal) nükleer kompartımanda tutma sinyali
- Bu sinyali taşıyan proteinler immatür RNA'lara bağlanarak onların olgunlaşmadan sitoplazmadan çıkmalarını önler

Defektif nükleer transport

- Proteinlerin fonksiyonu onların lokalizasyonu ile ilişkilidir.
- Cinsiyet belirlenmesinde önemli regülatör fonksiyona sahip SRY (Sex-determining Region Y) transkripsiyon faktörünü kodlayan genin NLS bölgesi ile ilişkili mutasyonlar, gelişimin sürecinde nükleusta bulunması gereken SRY'nin sitoplazmada kalmasına neden olur
- Sonuç olarak dişi olarak gelişen 46XY karyotipli erkekler gelişir

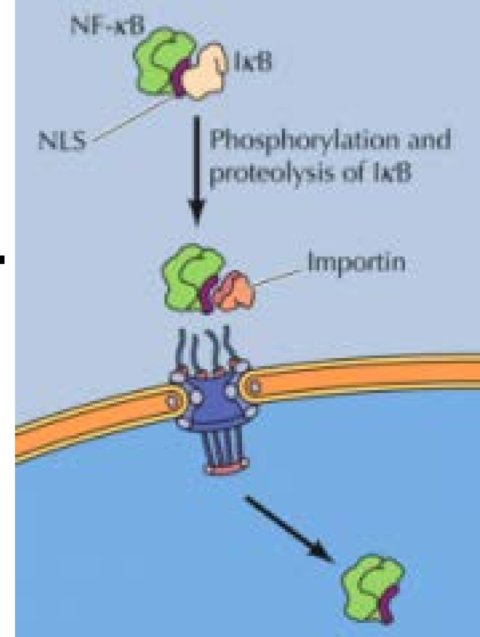
Moleküllllerin nükleus içine ve dışına taşınması

- Bazı proteinler hem NES hem NLS taşır
- Örneğin, hnRNP (Hetero nükleroprotein parçacıkları)
- Exportin 1

Nükleer İmportun Regülasyonu

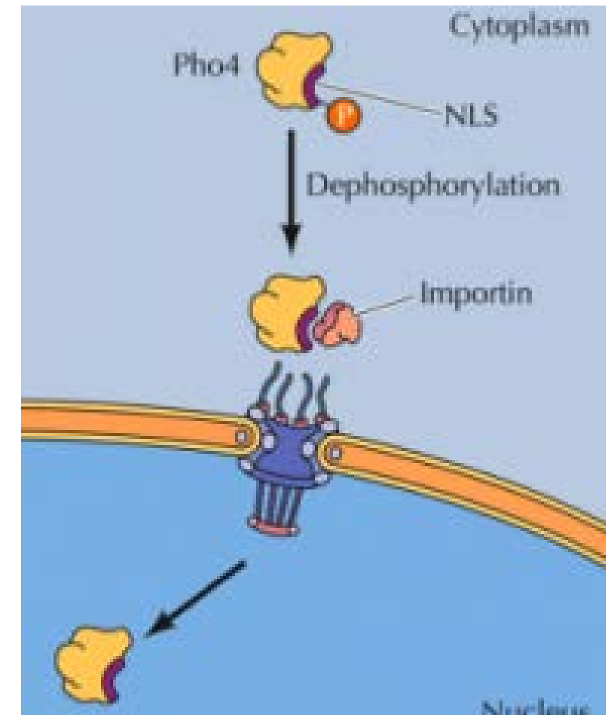
- Nükleus içine alınacak proteinlerdeki NLS'lerin inhibitör proteinler ile kapatılması

- Bir uyarı durumunda inhibitör proteinlerin yıkılması ve NLS'lerini açığa çıkartarak transport gerçekleşir.



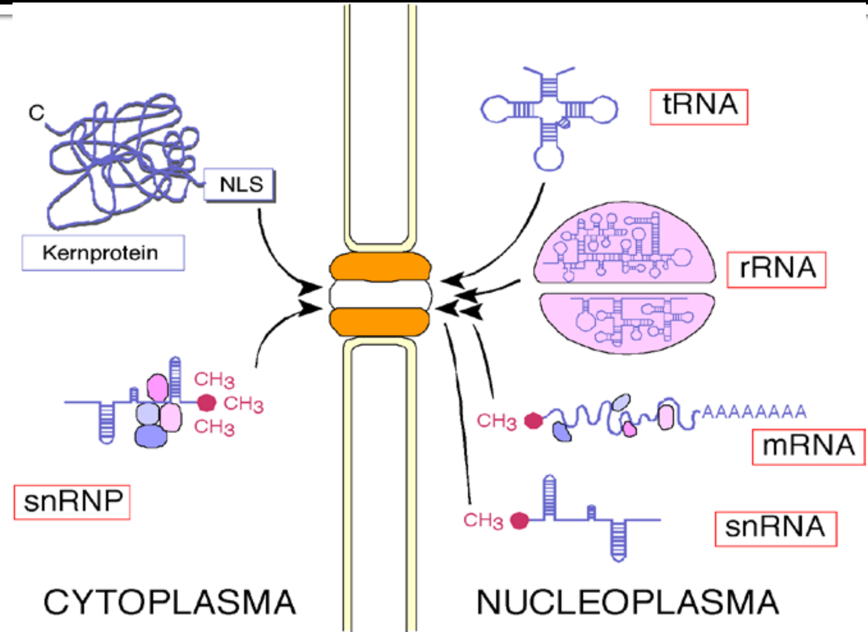
Nükleer İmportun Regülasyonu

- Nükleus içine alınacak proteinlerdeki NLS'lerinin fosforillenerek gizlenmesidir.
- Defosforilasyon ile bölge açılarak import sağlanır

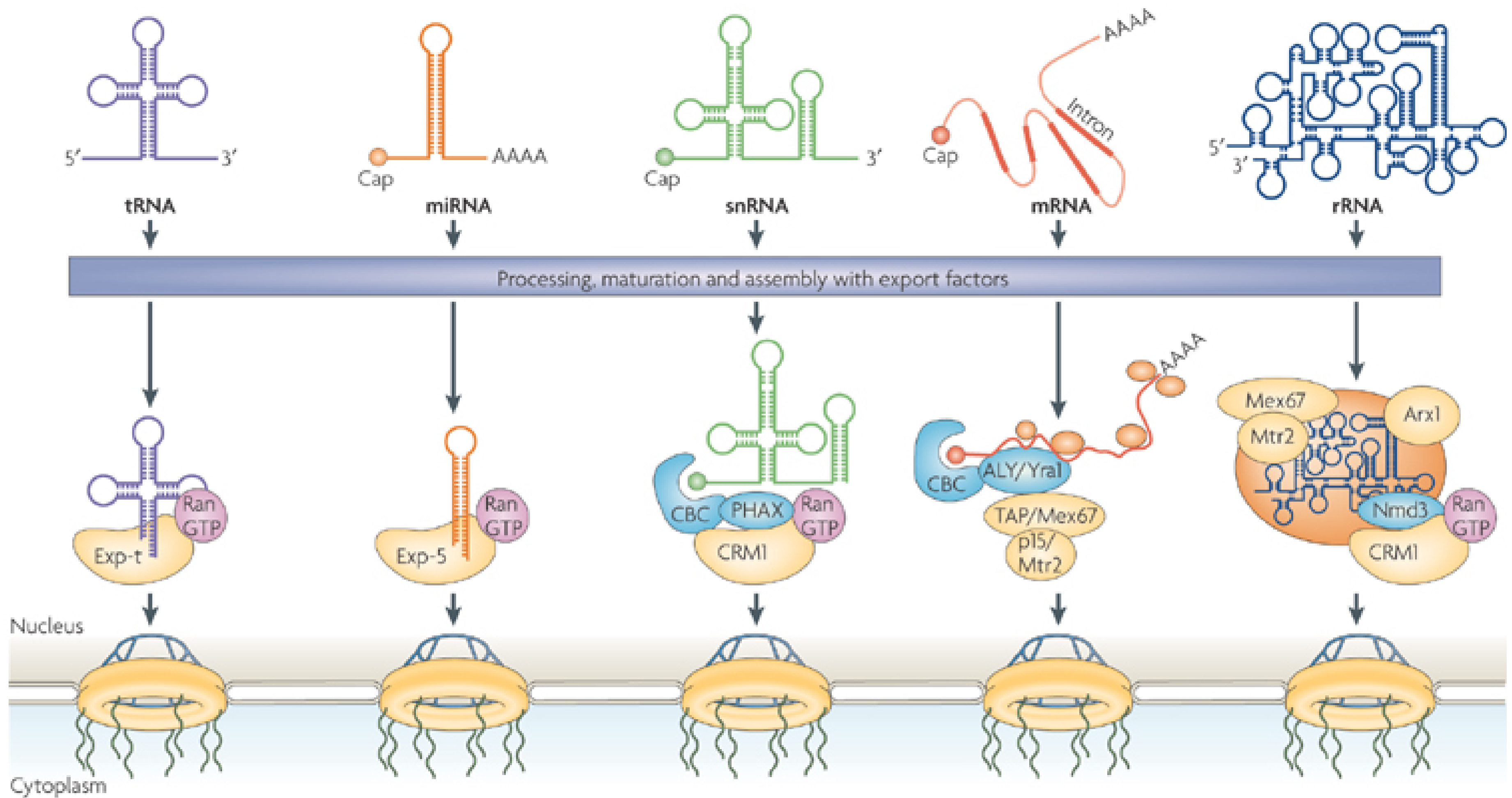


RNA'nın eksportu

- Sitoplazmada görev yapacak olan rRNA, mRNA, tRNA nükleustan sitoplazmaya ribonükleoproteinler şeklinde taşınırlar
- Kompleksteki bazı proteinler NES taşır



RNA'nın eksportu



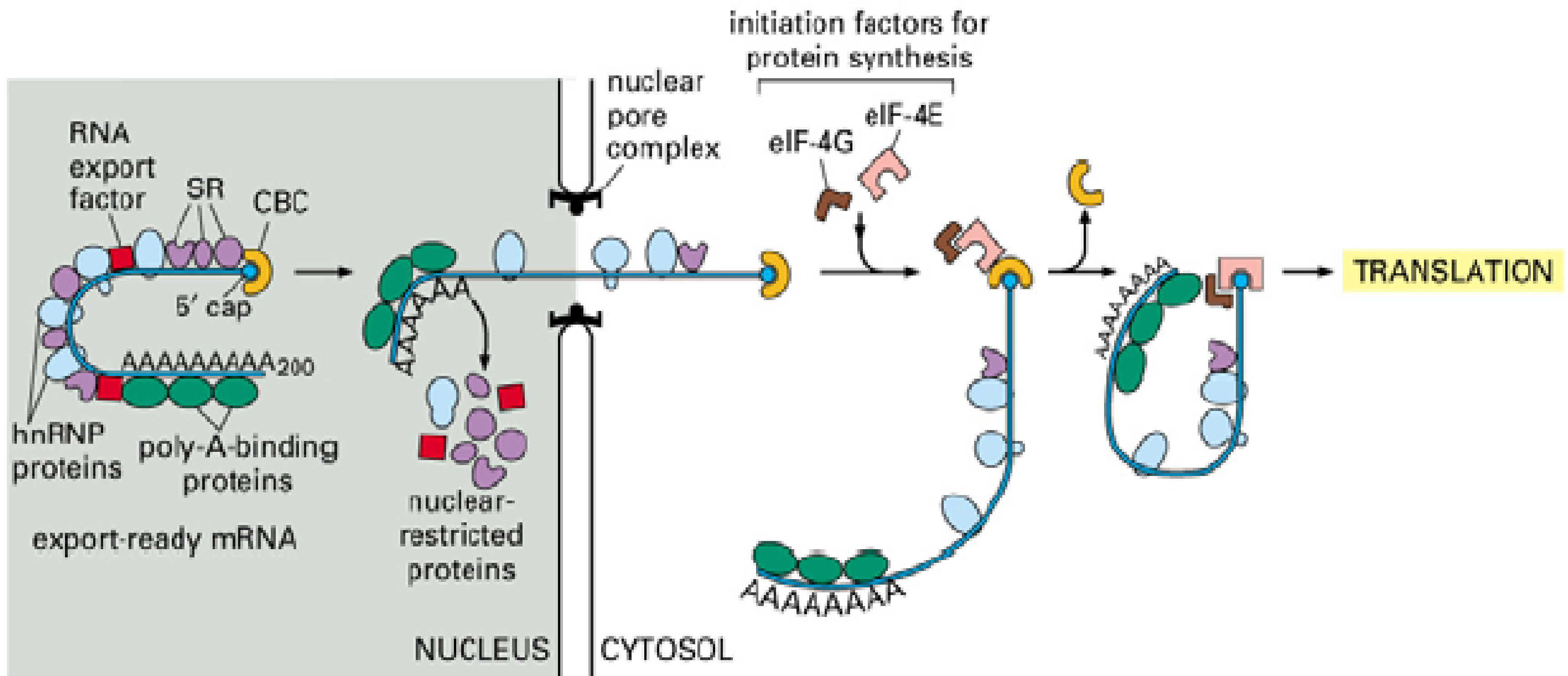
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

RNA’nın eksportu

- rRNA’lar ribonükleoprotein şeklinde taşınır (rRNA+ribozomal protein)
- Taşınma ile ilişkili ,**CRM1** (eksportin)’dir.
- tRNA ile etkileşen eksportin-t taşınmayı sağlar

mRNA'nın transferi

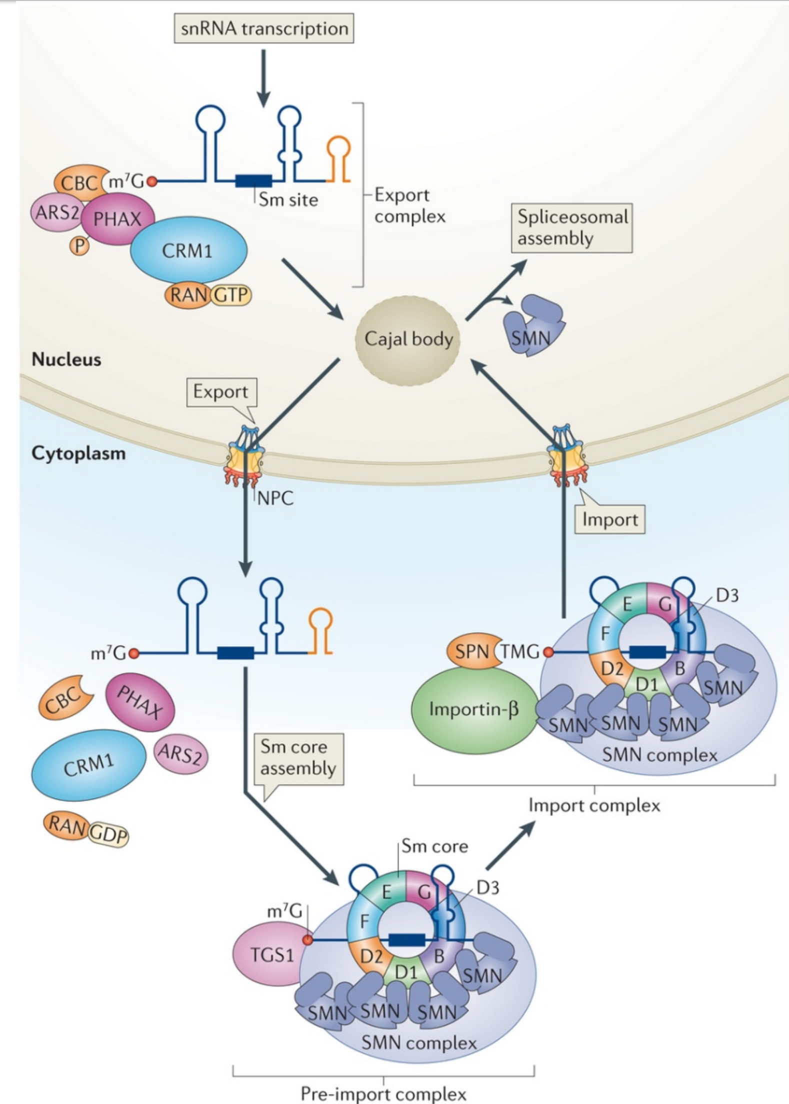
- İntronların çıkartılması için slicesomal kompleks ile ilişkili öncü-mRNA (hnmRNA) kesim işlemi bitene kadar nükleustan çıkamaz.
- Sadece olgun mRNA nükleustan çıkabilir.



- Nukleer por kompleksi mRNA'yi tanır ve seçici olarak olgun mRNA'nın geçişine izin verir.
- **Nukleer kısıtlayıcı proteinler** (RNA poly II, snRNP'ler, hnRNP/ intron kompleksleri) nukleer cıkıstan hemen once uzaklastırılırlar.
- **Mekik dokuyan proteinler**(shuttling) mRNA'nin Çıkışına yardımcı olmak için bagli kalırlar.(hnRNP A1, SR proteinleri, CBC)
- mRNA molekulunun cekirdekten cikisi Ran-Bagimli degildir. Fakat tRNA ve snRNA'nin cikisi Ran-bagimlidir.

Nükleusta görev yapacak olan snRNA ve snoRNA'ların transferi

- snRNA'lar başlangıçta sitoplazmaya transfer edilerek yapısını tamamlayacak olan snRNP'ler ile birleşir
- snRNP'lerin 5'-CAP dizilerine bağlanan proteinler (bunlardan biri, exportin CRM1) onların sitoplazmaya eksportunu sağlar. Daha sonra 5'CAP ikinci kez metillenir ve proteinler ayrılır.
- snRNA taşıdığı NLS'ler sayesinde, snRNA'ların sitoplazmadan nükleusa importu sağlanır.



Kromozom, kromatin iplikleri, nükleozomlar

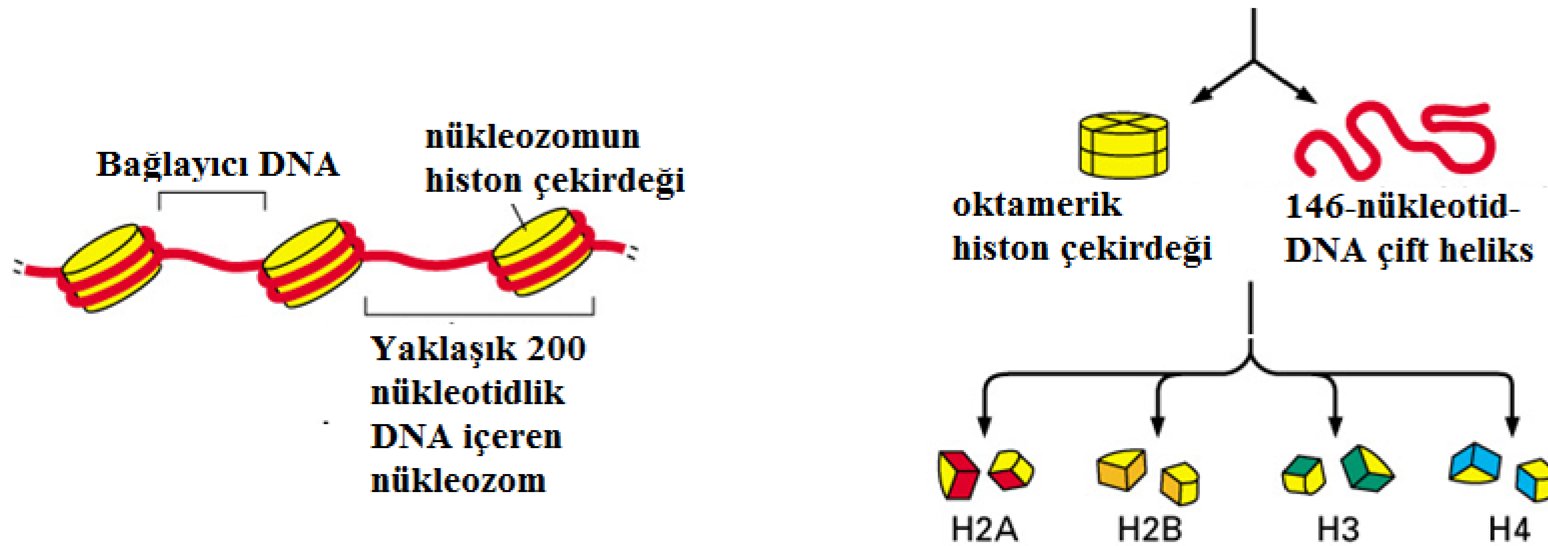
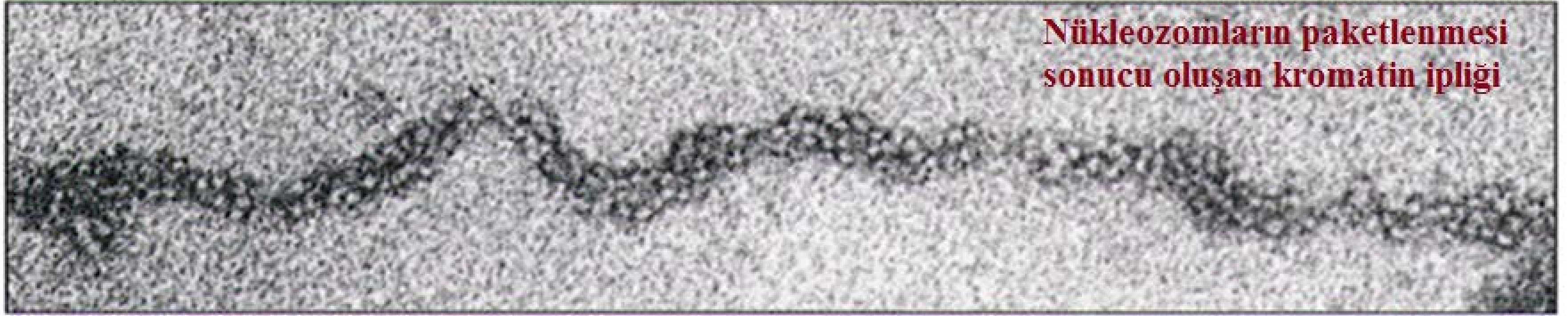
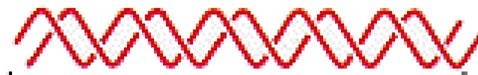


Figure 4–24 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.


(A)
Nükleozomların paketlenmesi
sonucu oluşan kromatin ipliği

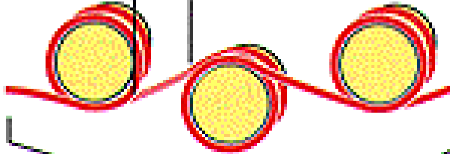

(B)
Nükleozomların EM'deki
görüntüsü
50 nm

short region of DNA double helix



2 nm

"beads-on-a-string" form of chromatin



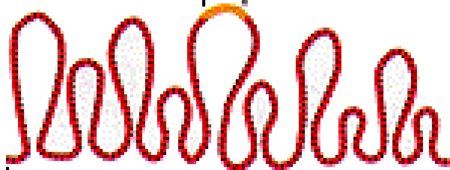
11 nm

30-nm chromatin fiber of packed nucleosomes



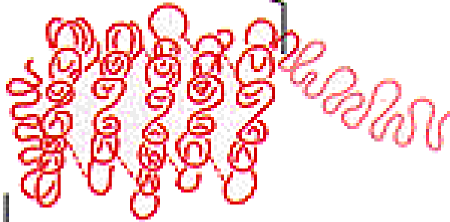
30 nm

section of chromosome in an extended form



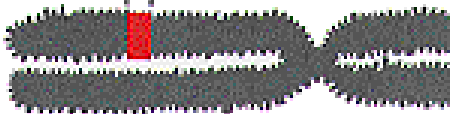
300 nm

condensed section of metaphase chromosome



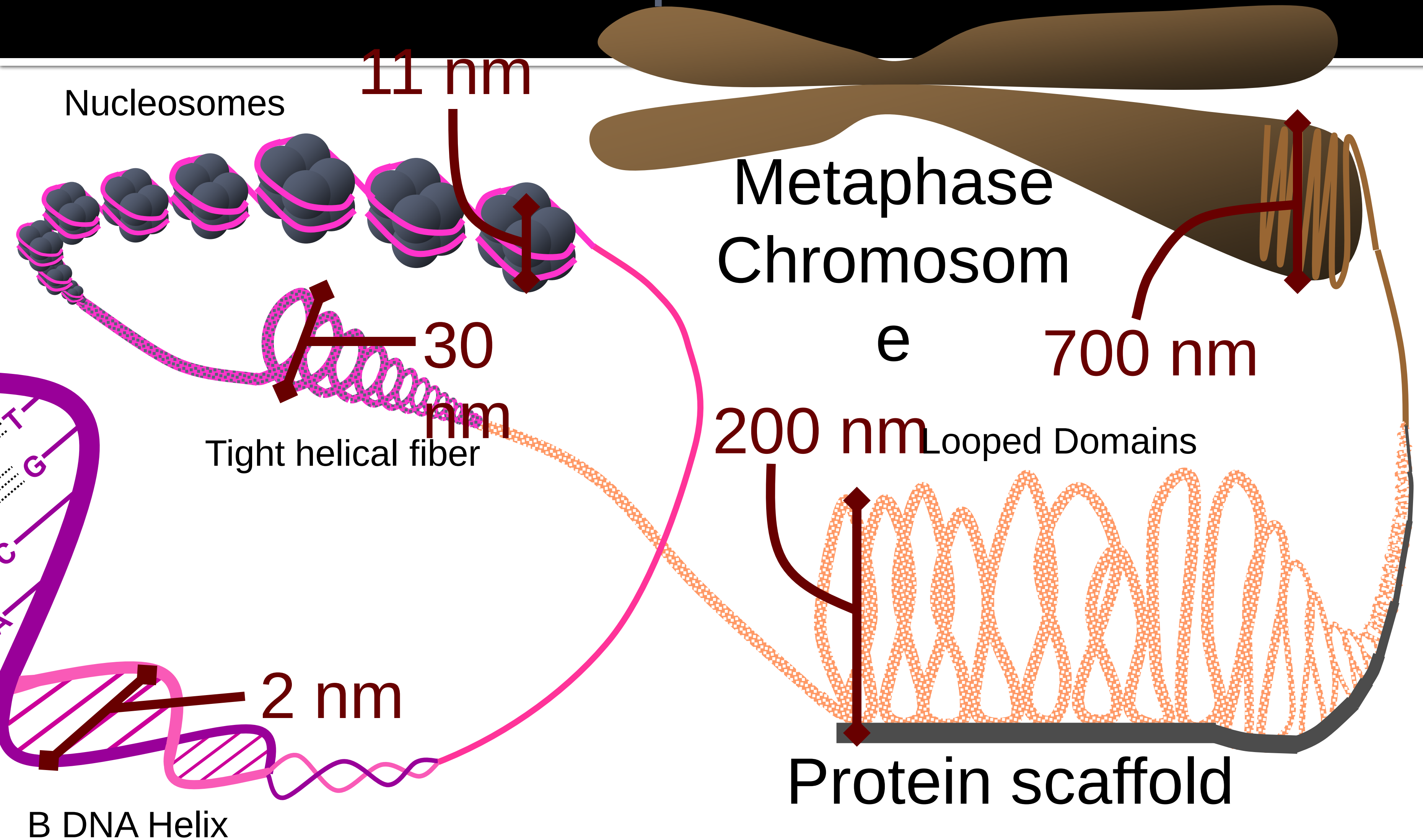
700 nm

entire metaphase chromosome



1400 nm

DNA’nın paketlenmesi




TEŞEKKÜRLER